

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/055024 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 495/14,
A61K 31/519, A61P 25/00 // (C07D 495/14, 333:00,
311:00, 239:00) (C07D 495/14, 335:00, 333:00, 239:00)
(C07D 495/14, 333:00, 239:00, 221:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014423

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2003 (17.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 59 382.5 18. Dezember 2002 (18.12.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE];
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAKKER, Margaretha [DE/DE]; Haehnleiner Strasse 16a, 64665 Alsbach-Haehlein (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, 67434 Neustadt (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, 68239 Mannheim (DE). LANGE, Udo [DE/DE]; Koenigsstuhstrasse 14, 68163 Mannheim (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, 67067 Ludwigshafen (DE). MOELLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, 67269 Grünstadt (DE). MUELLER, Reinhold [DE/DE]; Ostring 66A, 67105 Schifferstadt (DE). SCHELLHAAS, Kurt

[DE/DE]; Diedesfelder Weg 63, 67067 Ludwigshafen (DE). SCHMIDT, Martin [DE/DE]; Mittelstrasse 64b, 64625 Bensheim (DE). STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, 67281 Kirchheim (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, 67122 Altrip (DE).

(74) Anwalt: WOLTER, Thomas; Reitstötter-Kinzebach,
Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-SUBSTITUTED 3,4-DIHYDRO-THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE-4-ONE-DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 3-SUBSTITUIERTE 3,4-DIHYDRO-THIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-ON-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to 3,4-dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one-derivatives which are substituted at 3-position with 5-membered heteroaryl which can be condensed with an aryl or heteroaryl radical. The heteroaryl and, optionally, the condensed aryl or heteroaryl radical 1,2 or 3 can independently include selected substituents from C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-alkoxy, C₁₋₅-alkylthio, halogen, CN, halogen-C₁₋₅-alkyl, halogen-C₁₋₅alkoxy, hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), aryl, aryloxy, aralkyl, aralkyloxy and heteroaryl, the substituents aryl, aryloxy, aralkyl, aralkyloxy and heteroaryl 1,2 or 3 independently include selected substituents from C₁₋₅-alkylthio, halogen, CN, halogen-C₁₋₅-alkyl, halogen-C₁₋₅alkoxy, hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ and -NH(R₆). The invention also relates to the production and use of said derivatives, especially for therapeutical purposes, e.g. in the treatment of depression.(57) Zusammenfassung: Die erfindung betrifft 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, die in 3-Position mit 5-gliedrigem Heteroaryl substituiert sind, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1,2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1,2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ und -NH(R₆) ausgewählte Substituenten tragen können. Die Herstellung und Verwendung dieser Derivate, insbesondere zu therapeutischen Zwecken, z.B. bei der Behandlung von Depressionen, werden ebenfalls beschrieben.

WO 2004/055024 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

3-Substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, ihre

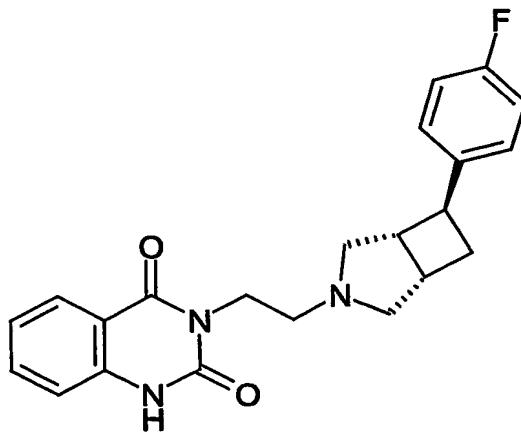
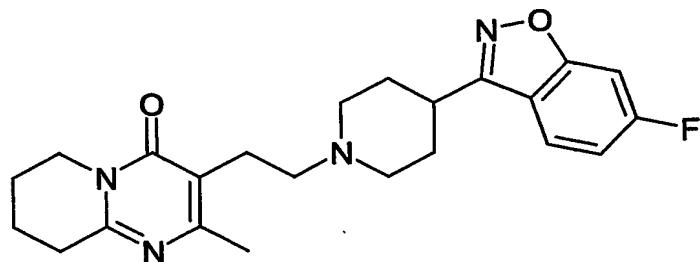
5 Herstellung und ihre Verwendung insbesondere zu therapeutischen Zwecken, z.B. bei der Behandlung von Depressionen.

ZNS-Erkrankungen betreffen heutzutage große Bevölkerungssteile. Insbesondere sind etwa 20 % aller Frauen und 12 % aller Männer in ihrem Leben von psychiatrischen

10 Erkrankungen wie Gemütsstörungen, z.B. Depressionen betroffen.

Derzeit werden eine Vielzahl von Strategien zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen diskutiert und teilweise auch angewendet. Beispielsweise werden selektive Dopamin D4/5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, wie Risperidon (vgl. auch EP 0 196 132) und

15 Belaperidon,



für die Behandlung von Psychosen vorgeschlagen.

20 Einem anderen Ansatz zufolge versucht man, einen als das antidepressive Wirkprinzip geltenden Anstieg der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt dadurch zu bewirken, dass man einerseits die aktive Wiederaufnahme (Reuptake) von Serotonin und/oder präsynaptische Serotonin-Autorezeptoren medikamentös blockiert.

Beispielsweise entfalten die klassischen Antidepressiva und auch die neueren selektiven Serotonin-Reuptakehemmer (SSRIs), wie z.B. Paroxetin oder Fluoxetin, ihre antidepressive Wirkung unter anderem durch die Inhibierung der aktiven Wiederaufnahme des Transmitters in die präsynaptischen Nervenendigungen. Leider tritt

5 dabei die antidepressive Wirkung erst nach einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Wochen ein. Zudem sind etwa 30 % der Patienten therapieresistent.

Durch die Blockade präsynaptischer Serotonin-Autorezeptoren soll die negative Rückkopplung auf die Serotoninfreisetzung aufgehoben und damit die aktuelle

10 Transmitterkonzentration erhöht werden.

Nach bisherigem Wissen handelt es sich bei dem präsynaptischen Serotonin-Autorezeptor um den 5-HT_{1B/D}-Subtyp. Es sei bemerkt, dass die beiden den humanen 5-HT_{1B/D}-Subtyp kodierenden Gene zunächst mit 5-HT_{1Dα} und 5-HT_{1Dβ} bezeichnet worden

15 waren und anschließend die Bezeichnungen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} erhielten. Die selektive Blockade durch 5-HT_{1B/D}-Antagonisten sollte demnach die Serotonin-Freisetzung im Gehirn erhöhen. Jedoch wird die Serotonin-Freisetzung im Cortex nach systemischer Gabe des selektiven 5-HT_{1B}-Antagonisten GR 127 935 überraschenderweise vermindert. Eine Erklärung könnte die Stimulierung von somatodendritischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren in

20 der Raphe Region durch das freigesetzte Serotonin sein, wodurch die Feuerrate serotonerger Neuronen und damit die Serotonin-Ausschüttung gehemmt wird.

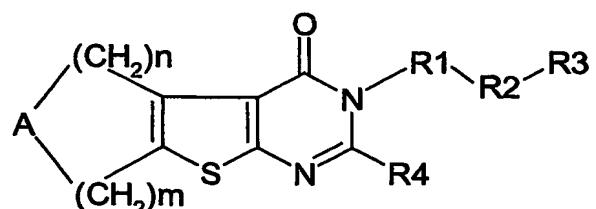
Einer weiteren Strategie zufolge versucht man daher, die autoinhibitorischen Effekte in serotonergen Ursprungsgebieten zu umgehen, indem man sowohl die präsynaptischen 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren als auch den 5-HT_{1A}-Rezeptor blockiert, um die terminale Serotonin-Freisetzung anzuheben bzw. das neuronale Feuern zu verstärken (Starkey and Skingle, *Neuropharmacology* (1994) 33 (3-4) 393; vgl. auch WO 95/31988).

Dieser Strategie folgend werden bestimmte 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-Derivate (WO 98/11110; WO 98/56792; WO 98/56793; WO 99/07711) mit einer hohen Affinität zu den Serotoninrezeptoren 5-HT_{1B/D} und 5-HT_{1A} als Wirkstoffe, beispielsweise zur Behandlung von Depressionen, vorgeschlagen. Darüber hinaus werden neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen in WO 00/41696 und die zerebrale Ischämie in WO 00/41695 als weitere therapeutische Verwendungen dieser

35 Derivate angegeben.

Überraschenderweise stellte man nun fest, dass weitere 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-Derivate besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen und daher in besonderer Weise für die Therapie geeignet erscheinen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindung der Formel (I)



5

worin

A für O, S, SO, NR5 oder CH₂ steht;

10

R5 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl oder Alkoxy carbonyl steht;

R4 für H oder Methyl steht;

15

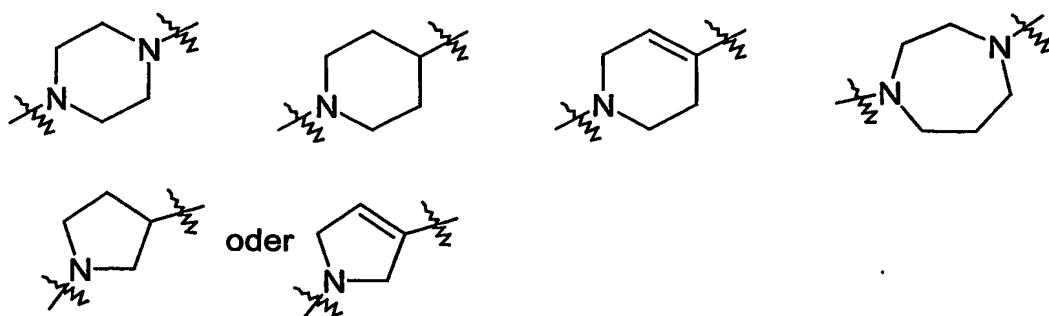
n 1 oder 2 bedeutet;

m 1 oder 2 bedeutet;

R1 für C₁₋₈-Alkylen steht;

20

R2 für eine Gruppe der Formel



steht;

25

R3 für 5-gliedriges Heteroaryl steht, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl,

C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter

5 C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ und -NH(R6) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

10 R6 unabhängig voneinander für C₁₋₅-Alkyl stehen,
sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugte Ausführungsformen dieses Gegenstandes sind in den anliegenden Ansprüchen beschrieben.

15 Zu den physiologisch verträglichen Salzen gehören im vorliegenden Fall vornehmlich Säureadditionssalze, wozu insbesondere Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z.B. Essigsäure,
20 Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen zählen.

25 Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere als Gemische oder in Reinform (Enantiomere, Diastereomere) umfasst. Für therapeutische Zwecke kann man Enantiomeren-Gemische verwenden. Diastereomere werden wegen unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften vorzugsweise als im Wesentlichen reine Diastereomere verwendet.

30 30 Der Begriff "Alkyl, Alkoxy etc." umfasst geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, wie -CH₃, -C₂H₅, n-Propyl, -CH(CH₃)₂, n-Butyl, -CH(CH₃)-C₂H₅, Isobutyl, -C(CH₃)₃, n-Pentyl oder n-Hexyl, insbesondere CH₃, C₂H₅ oder CH(CH₃)₂, vorzugsweise mit - soweit nicht anderes angegeben ist - 1 bis 8, insbesondere 1 bis 6 und besonders bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen; als Substituent des Rests R3 umfaßt „Alkyl, Alkoxy etc.“
35 vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome. Alkylthio steht vorzugsweise für -SCH₃.

Der Begriff „Halogenalkyl“ meint Alkyl, das partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, 2-Fluorethyl, 2-

Chlorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl; als Substituent des Rests R3 bedeutet Halogenalkyl vorzugsweise CHF₂ und vor allem CF₃.

Der Begriff „Halogenalkoxy“ meint Alkoxy, das partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor,

5 Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B die den vorstehend aufgezählten Halogenalkylresten entsprechenden Halogenalkoxyreste; als Substituent des Rests R3 bedeutet Halogenalkoxy vorzugsweise OCHF₂ und vor allem OCF₃.

Acyl meint -COR, worin R für Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen kann. Demnach steht Acyl

10 insbesondere für C₁₋₅-Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Arylmethyl-CO- und Arylethyl-CO-, z.B. Acetoxy und Benzoyl.

Alkoxycarbonyl meint -COOAlkyl mit vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, also C₁₋₅-Alkyl-O-CO-, wie -CO-OCH₃, -CO-OC₂H₅, -CO-OCH₂-C₂H₅, -CO-OCH(CH₃)₂, n-

15 Butoxycarbonyl, -CO-OCH(CH₃)-C₂H₅, -CO-OCH₂-CH(CH₃)₂, -CO-OC(CH₃)₃, insbesondere -CO-OCH₃, -CO-OC₂H₅, -CO-OCH(CH₃)₂ oder -CO-OCH₂-CH(CH₃)₂.

Aryl meint insbesondere einen Aromaten mit einer 5- oder 6-gliedrigen Ringstruktur, der mit einem Arylrest kondensiert sein kann und steht vorzugsweise für Naphthyl und

20 insbesondere für Phenyl.

Heteroaryl meint insbesondere einen 1, 2, 3 oder 4 unabhängig unter O, N und S ausgewählte Heteroatome umfassenden Aromaten mit einer die Hetero- und

25 Kohlenstoffatome umfassenden 5- oder 6-gliedrigen Ringstruktur, der mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann. Zu Heteroaryl mit 6-gliedriger Ringstruktur gehören stickstoffhaltige Reste, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinoliny und Isochinoliny.

Der Begriff "5-gliedriges Heteroaryl" meint insbesondere einen 1, 2, 3 oder 4 unabhängig

30 unter O, N und S ausgewählte Heteroatome umfassenden Aromaten mit einer die Hetero- und Kohlenstoffatome umfassenden 5-gliedrigen Ringstruktur. Hierzu gehören stickstoffhaltige Reste, wie Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl; sauerstoffhaltige Reste, wie Furanyl; schwefelhaltige Reste, wie Thienyl; und Reste mit mindestens zwei verschiedenen Heteroatomen, wie Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl.

Bei 5-gliedrigem Heteroaryl, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um vorstehend erläutertes Heteroaryl, das mit 6-gliedrigem Aryl oder Heteroaryl kondensiert ist. Insbesondere sind in diesem Zusammenhang 5-

gliedriges Heteroaryl, das mit einem Phenylrest kondensiert ist, d.h. benzoanelliertes Heteroaryl, wie Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benztriazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, und 5-gliedriges Heteroaryl, das mit einem Pyridylrest kondensiert ist, wie Pyrrolopyridinyl und

5 Pyridisoxazolyl, zu nennen.

Aryloxy meint über Sauerstoff gebundenes Aryl.

Aralkyl meint über Alkylen gebundenes Aryl, wobei Alkylen hier vorzugsweise 1 bis 3

10 Kohlenstoffatome aufweist und steht vorzugsweise für Benzyl.

Aralkyloxy meint über Sauerstoff gebundenes Aralkyl, insbesondere Aryl-CH₂-O-, z.B. Benzyloxy.

15 Der Begriff "Halogen" umfasst ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom und insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom. Bevorzugt sind in der Regel Fluor- und Chloratome, gegebenenfalls auch Bromatome.

Sind aromatische Reste erfindungsgemäß substituiert, so sind die Substituenten

20 vorzugsweise auszuwählen unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy und Aralkyloxy.

Der Begriff „Alkylen“ umfasst geradkettige oder verzweigte, zweiwertige Alkylengruppen,

25 vorzugsweise mit - soweit nicht anderes angegeben ist - 1 bis 8, insbesondere 1 bis 6 und besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Insbesondere sind Alkylenreste wie Methylen, Eth-1,2-ylen, Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-2,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,3-ylen, 2-Ethylprop-1,3-ylen, Hex-3,4-ylen, 3-Methylpent-2,4-ylen, Hept-3,5-ylen, 2-Ethylpent-1,3-ylen, 3-Ethylhept-3,5-ylen, etc. zu nennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gehören zur Klasse der 3-substituierten 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate. In 5,6-Position weisen diese Verbindungen

35 einen zyklonaliphatischen oder heterozyklischen Rest auf, der über die in 5- bzw. 6-Position ansetzenden Alkylenreste (CH₂)_n bzw. (CH₂)_m sowie den zweiwertigen Rest A gebildet wird.

Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen in 5,6-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts einen Heterozyklus auf. Vorteilhafterweise steht der Rest A für O, S und insbesondere für NR5.

5 Steht A für NR5, so bedeutet R5 vorzugsweise Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl, vorteilhafterweise Wasserstoff oder Methyl.

Der zyklische oder heterozyklische, aliphatische, in 5,6-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts gebundene Rest bildet vorzugsweise einen 5- und insbesondere

10 6-gliedrigen Zyklus. Die Summe aus n + m bedeutet daher vorzugsweise 2 und insbesondere 3.

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyridothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate, nämlich Verbindungen der

15 Formel (I), worin A für NR5 steht und die Summe aus n + m = 3 ist. Hierzu gehören insbesondere 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate (n = 2; m = 1) und 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate (n = 1; m = 2), wobei erstere bevorzugt sind.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-, 3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on- und 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate, nämlich

25 Verbindungen der Formel (I), worin A für Sauerstoff, Schwefel bzw. Methylen steht, und n = 2 und m = 1 sind.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 3,5,6,7-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-, 3-substituierte 5,7-Dihydrofuro[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-, 3-substituierte 5,7-Dihydrothieno[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on- und 3-substituierte 3,5,6,7-Tetrahydro-4H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, nämlich Verbindungen der Formel (I), worin A für NR5, Sauerstoff, Schwefel bzw. Methylen steht, und n = 1 und m = 1 sind, wobei Verbindungen mit A = NR5 und Methylen bevorzugt sind.

35 In 2-Position sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise nicht substituiert, d.h. R4 ist Wasserstoff.

Der Substituent in 3-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts setzt sich aus einer einen gewissen Abstand zum Gerüst schaffenden zweiwertigen Gruppierung R1, einem 5-, 6- oder 7-gliedrigen aliphatischen, monozyklischen, 1 oder 2 Stickstoffatome enthaltenden Heterozyklus R2 und einer terminalen heteroaromatischen Gruppierung R3

5 zusammen.

Dementsprechend steht R1 für Alkylen, das geradkettig oder verzweigt sein kann und dessen Hauptkette vorzugsweise eine Länge von 2 oder 3 und insbesondere von 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Ist das Alkylen verzweigt, weist die Hauptkette vorzugsweise

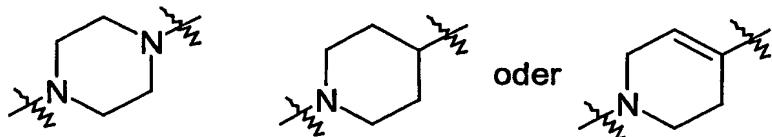
10 einen unter Methyl und Ethyl ausgewählten Substituenten auf. Zu bevorzugten Alkylenresten R1 gehören daher insbesondere die geradkettigen Reste Eth-1,2-ylen und Prop-1,3-ylen sowie die verzweigten Reste Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen und But-1,3-ylen.

15 Der stickstoffhaltige Heterozyklus R2 kann gesättigt oder ungesättigt sein. Ungesättigte Heterozyklen weisen 1 Doppelbindung auf. Üblicherweise ist der Heterozyklus mit dem Rest R1 über ein Stickstoffatom und mit dem Rest R3 über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom verbunden. Weist der Heterozyklus eine Doppelbindung auf, so sitzt diese bevorzugt an dem an R3 gebundenen Kohlenstoffatom. Bei 5-gliedrigen

20 Heterozyklen erfolgt die Verknüpfung der Reste R1 und R3 bevorzugt über die Positionen 1 und 3, bei 6-gliedrigen Heterozyklen bevorzugt über die Positionen 1 und 4 und bei 7-gliedrigen Heterozyklen bevorzugt über die Positionen 1 und 4.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung

25 Verbindungen der Formel (I), worin R2 für einen 6-gliedrigen Heterozyklus steht, der 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist und eine Doppelbindung aufweisen kann und insbesondere für eine Gruppe der Formel



nämlich Piperazin-1,4-yl, Piperidin-1,4-yl oder 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-1,4-yl steht,

30 wobei die 1-Position bevorzugt an den Rest R1 und die 4-Position bevorzugt an den Rest R3 bindet.

Es ist zu beachten, dass je nach Art des heteroaromatischen Restes R3 sich für den heterozyklischen Rest R2 vorteilhafte Ausführungsformen ergeben können. Vorzugsweise

35 ist R2 so zu wählen, dass die Gruppierung R2-R3 kein Enamin bildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R2 an einen 5-gliedrigen heteroaromatischen Rest (Heteroaryl) gebunden ist. Zudem können diese 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe weitere kondensierte (anellierte) Ringe aufweisen; hierbei teilen sich der jeweilige 5-gliedrige aromatische Ring und ein weiterer

5 aromatischer (Aryl) oder heteroaromatischer (Heteroaryl) Ring zwei benachbarte Ringatome.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R3 für eine Gruppe der Formel (VIII)

10



steht, worin

15 E für N oder C steht;

X für N, S, C oder CR10 steht;

20 Y für N, NR11, O, S oder CR11 steht;

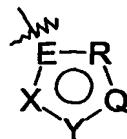
25 Q für N oder CR9 steht;

R für N, NR8 oder CR9 steht;

30 R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl stehen, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl wiederum substituiert sein können, oder R8 und R9 zusammen genommen mit den Stickstoff- oder Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest bilden; und die Reste

35 R6 unabhängig voneinander obige Bedeutung besitzen.

Von den vorstehend offenbarten Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere diejenigen bevorzugt, in denen R3 für eine Gruppe der Formel (VIIa)

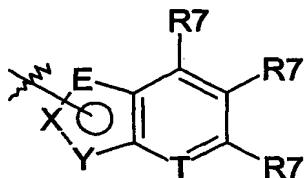


5

steht, worin E, X, Y, Q, R, R8, R9, R10, R11 und R6 obige Bedeutungen besitzen.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R3 für eine Gruppe der Formel (VIIa) steht, und E 10 Kohlenstoff, X Stickstoff und Y Sauerstoff sind. Es ist zudem von Vorteil, wenn diese 5-gliedrigen heteroaromatischen Reste anelliert sind, wobei sich Benzol und Pyridin insbesondere als Anelland anbieten.

Gemäß der zuvor beschriebenen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 15 daher besonders vorteilhafte Verbindungen der Formel (I), worin R3 für eine anellierte Gruppe der Formel (IX)



steht, worin

20

E für N oder C steht;

X für N, S, C oder CH steht;

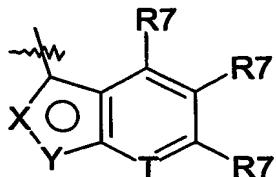
25 Y für N, NR11, O, S oder CR11 steht;

T für CR7 oder N steht;

30 R11 obige Bedeutungen besitzt und vorzugsweise für H oder C₁₋₅-Alkyl steht; und

die Reste R7 unabhängig voneinander für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6) stehen.

5 Von den vorstehend offenbarten besonders vorteilhaften Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere diejenigen bevorzugt, in denen R3 für eine Gruppe der Formel (IXa)

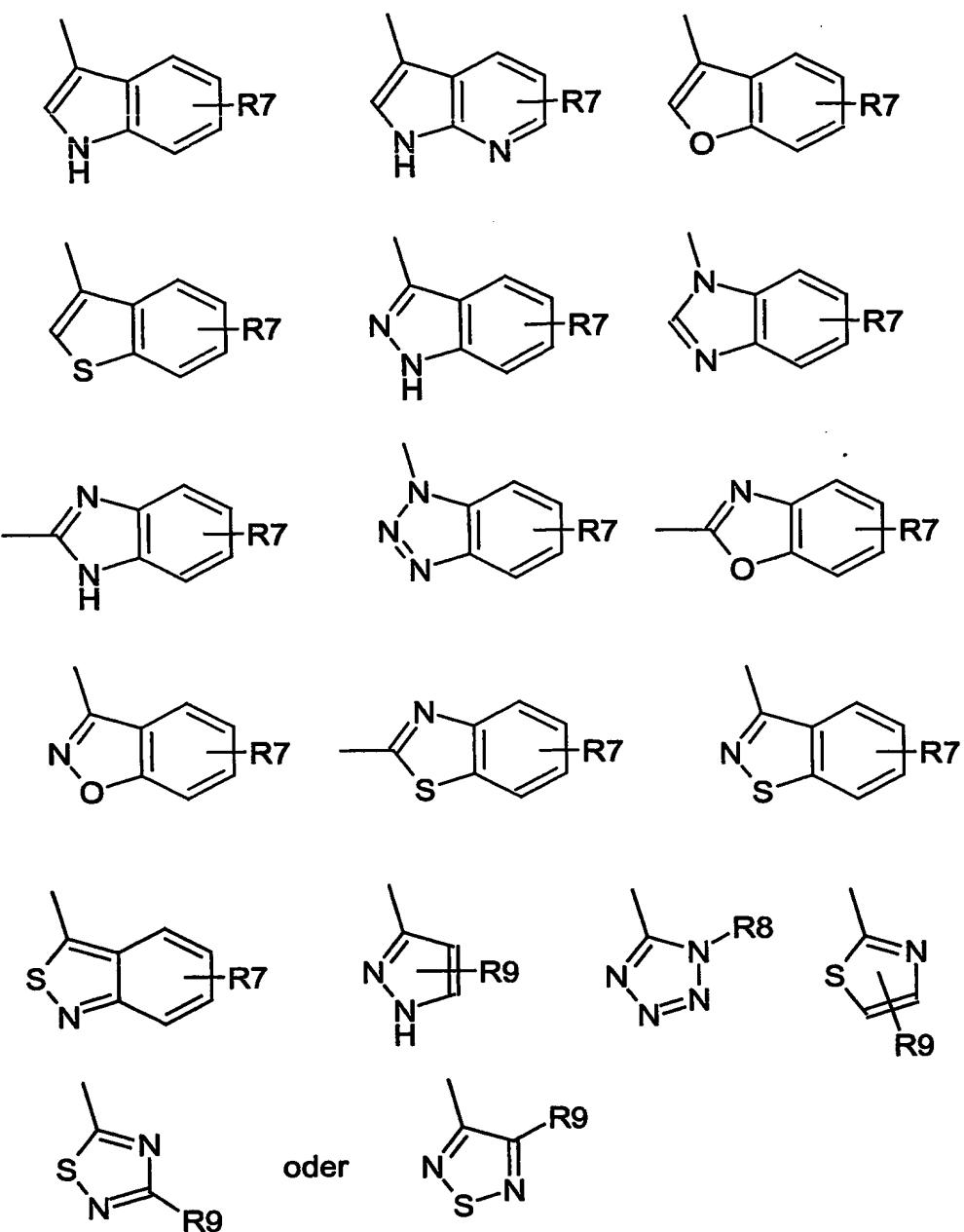


10 steht, worin X, Y, T, die Reste R7, R11 und R7 obige Bedeutungen besitzen.

Somit betrifft die Erfindung gemäß dieser Ausführungsform insbesondere Verbindungen der Formel (I), worin R3 für gegebenenfalls substituiertes 1H-Indol-3-yl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1-Benzofuran-3-yl, 1-Benzothien-3-yl, 1H-Indazol-3-yl, 1H-Benzimidazol-1-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Benzotriazol-1-yl, 1,3-Benzoxazol-2-yl, 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,3-Benzothiazol-2-yl und 1,2-Benzisothiazol-3-yl steht, wobei 1,2-Benzisoxazol-3-yl besonders bevorzugt ist.

Von den nicht anellierten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen sind insbesondere 1H-Pyrazol-3-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,2,4-Thiadiazol-5-yl zu nennen. Diese können 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl wiederum 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl) oder -NH₂ ausgewählte Substituenten tragen können.

Einem weiteren Aspekt der Erfindung zufolge sind die zuvor in Zusammenhang mit dem Rest R3 beschriebenen heteroaromatischen Gruppen einfach substituiert. Dementsprechend steht R3 vorzugsweise für einen Rest der Formel



worin

5

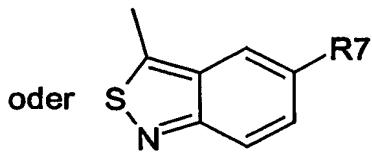
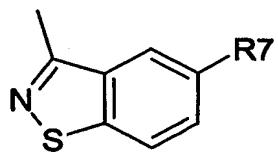
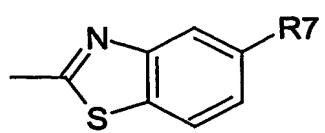
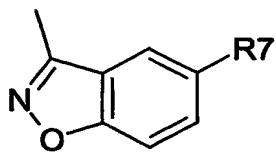
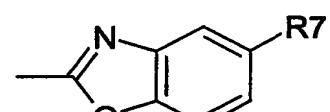
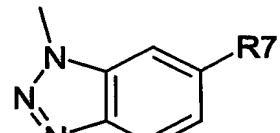
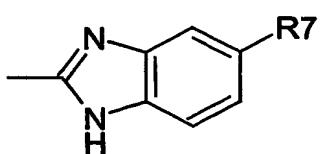
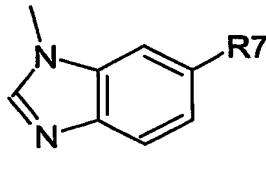
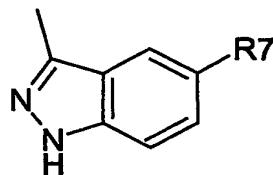
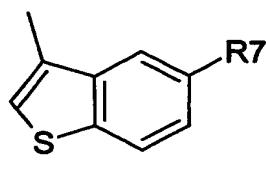
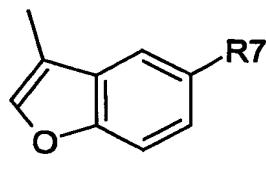
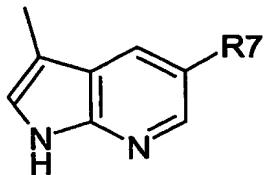
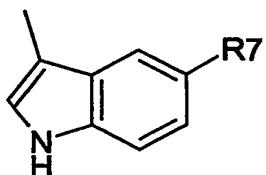
R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6) steht;

10 R8 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl und Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aralkyl und Heteroaryl wiederum in der oben beschriebenen Weise substituiert sein können; und

R9 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl in der oben beschriebenen Weise wiederum substituiert sein können.

5

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R3 für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei R7 wie oben definiert ist. Ganz besonders bevorzugt sind hiervon der Benzisoxazol-3-yl- und der 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-Rest.

Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R3 für eine Gruppe der Formel

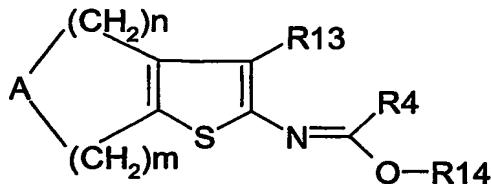


steht, wobei R8 und R9 wie oben definiert sind.

5 In den erfindungsgemäßen Verbindungen der zuvor erläuterten Ausführungsformen steht R7 als Substituent der anellierten heteroaromatischen Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Halogen-C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; R8 als Substituent nicht anellierter heteroaromatischer Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl, oder Aryl, 10 vorzugsweise Phenyl, das substituiert sein kann; und R9 als Substituent nicht anellierter heteroaromatischer Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy, Aryl, vorzugsweise Phenyl, das substituiert sein kann, z.B. mit Chlor, oder Heteroaryl, z.B. 2-Thienyl.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in an sich bekannter Weise herstellbar. Insbesondere wird auf die in WO 98/11110; WO 98/56792; WO 98/56793 und WO 00/41695 offenbarten Verfahren zur Herstellung der darin beschriebenen Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate Bezug genommen. Dementsprechend kann man verschiedene Vorgehensweisen wählen, die sich grundsätzlich darin unterscheiden, dass man den 20 Substituenten in 3-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts als einen bereits die Reste R1, R2 und R3 umfassenden Baustein einführt, oder zunächst einen lediglich den Rest R1 bzw. die Reste R1 und R2 umfassenden Baustein einführt und anschließend mit weiteren, die Reste R2 und R3 bzw. R3 umfassenden Bausteinen in geeigneter Weise umsetzt.

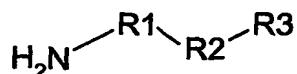
25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



30

worin A, n, m und R4 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C₁₋₃-Alkyl steht,

mit einem primären Amin der Formel (III)



5

worin R1, R2 und R3 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen.

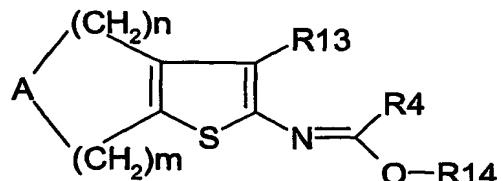
Diese Umsetzung kann man entweder ohne Lösungsmittel oder zweckmäßigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem kurzkettigen Alkohol wie

10 Methanol oder Ethanol, oder einem zyklischen gesättigten Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, durchführen.

Gewöhnlich wählt man eine Reaktionstemperatur im Bereich von 20 bis 190 °C, insbesondere in einem Bereich von 60 bis 90 °C. Die Umsetzung ist in der Regel
15 innerhalb von 1 bis 10 Stunden beendet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein alternatives Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (I) zunächst durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)

20



worin A, n, m und R4 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C₁₋₃-Alkyl steht,

25

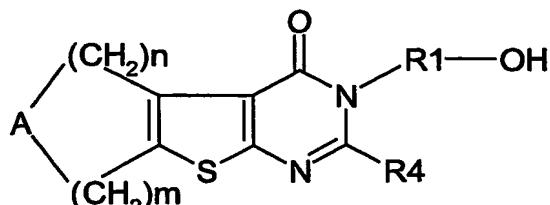
mit einem primären Amin der Formel (IV)



30 worin R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzt.

Diese Umsetzung führt man ähnlich wie obige Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Alkoholen wie Ethanol, bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von 60 bis 120 °C durch.

Anschließend wird die terminale Hydroxylfunktion des zyklischen Produkts halogeniert. Dies kann durch Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (V)



worin A, n, m, R4 und R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen,

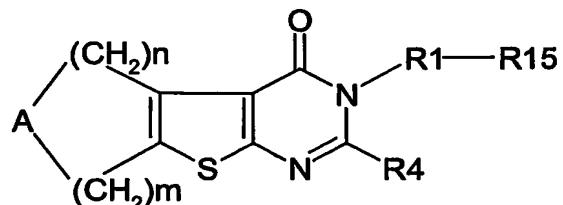
mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, erfolgen.

10

Weitere geeignete Halogenierungsmittel, wie Bromwasserstoffsäure sind dem Fachmann bekannt. Die Umsetzung wird entweder ohne Lösungsmittel oder zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, bei einer Reaktionstemperatur von bis zu 100 °C durchgeführt.

15

Schließlich wird das halogenierte Produkt in die gewünschte Verbindung der Formel (I) überführt. Dies gelingt durch Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (VI)

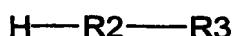


20

worin A, n, m, R4 und R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen und R15 für Halogen steht,

mit einem sekundären Amin der Formel (VII)

25



worin R2 und R3 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen. Diese Variante setzt voraus, dass der Rest R2 einen sekundären Stickstoff aufweist, über den der Rest R2 an 30 den Rest R1 gebunden werden soll. Diese Umsetzung gelingt vorteilhafterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, Xylol, Dimethylformamid oder N-

Methylpyrrolidon, in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid oder Diisopropylethylamin bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von RT bis 150 °C.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können genauso wie die 5 gegebenenfalls anfallenden Zwischenprodukte der Formeln (II), (V) und (VI) auf herkömmliche Art und Weise gewonnen sowie erforderlichenfalls aufgereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise einem kurzkettigen Alkohol wie Ethanol, oder mit Hilfe chromatographischer Techniken.

10 Je nach Einsatzstoffen fallen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) in freier Form oder bereits als Säureadditionssalze an. Sowohl die Verbindungen in freier Form als auch verfahrensgemäß resultierende Salze dieser Verbindungen können in an sich bekannter Weise in gewünschte Säureadditionssalze bzw. in die freie Form überführt 15 werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen nützliche pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere weisen sie eine hohe Affinität zu 5-HT_{1B/D}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren auf.

20 Eine pharmakologisch besonders wertvolle Klasse erfindungsgemäßer Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass sie die natürliche durch Serotonin an 5-HT_{1B/D}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren hervorgerufenen Effekte antagonisieren.

25 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe für therapeutische Zwecke brauchbar.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, insbesondere pharmazeutische Mittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße 30 Verbindung und erforderlichenfalls physiologisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten.

Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie und angrenzenden Gebieten bekannteren verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. DAB, Ph. Eur., BP, NF, USP) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe, 35 deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel;

Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien;

5 Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf;

10 ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

Beispiele geeigneter pharmazeutischer Mittel sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatinekapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, 15 halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe 20 verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

Die Mittel können beispielsweise auf üblichem Wege verabreicht werden.

25 Bei der Herstellung der Mittel werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es können Formgebungsschritte, 30 gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvorgängen, durchgeführt werden, z.B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

Die erfindungsgemäße Verwendung zu therapeutischen Zwecken betrifft insbesondere die Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems. Darunter versteht man 35 Störungen, die vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße Behandlung kann auf einzelne Störungen sprich Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein,

es können aber auch mehrere gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefaßt sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können.

5 Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem neurologische und psychiatrische Störungen.

Zu neurologischen Störungen zählen neurodegenerative Störungen, insbesondere mit Alterungsprozessen, demyelinisierenden Prozessen, ischämischen Ereignissen und/oder 10 weiteren morphologischen Veränderungen, in Zusammenhang stehende neurodegenerative Störungen. Zu den morphologischen Veränderungen gehören insbesondere diejenigen, die mit neuronalen Veränderungen und insbesondere Defiziten einhergehen, z.B. mit Infektionen, Traumata, Tumore, Ablagerungen und/oder diffusen hirnatrophischen Veränderungen, in Zusammenhang stehende neurodegenerative 15 Störungen. Zu erfindungsgemäß behandelbaren neurologischen Störungen gehören Beeinträchtigungen mentaler Funktionen, vor allem Demenz, insbesondere cerebrovaskuläre Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ, z.B. senile Demenz und Alzheimer-Erkrankung, insbesondere intellektuelle Defizite, wie Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), amnesische und kognitive 20 Störungen, z.B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function); Multiple Sklerose; Parkinson; Epilepsie; Delirium; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, insbesondere Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in der Kindheit und Jugend liegt, wie Hyperaktivität bei Kindern; Narkolepsie und Schlafstörungen, z.B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen.

25 Zu psychiatrischen Störungen zählen Psychosen, z.B. vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z.B. nach Trauma, vor allem Hirnläsionen und diffusen Hirnschädigungen, bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie 30 Schizophrenie sowie schizotype und wahnhafte Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie Störungen bei Belastung; dissoziative Störungen, z.B. Bewußtseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Angstzustände; Störungen des Sexuallebens, 35 z.B. Impotenz des Mannes; depressive Zustände bei weiteren Erkrankungen, z.B. in Zusammenhang mit Fibromyalgie und Chronic Fatigue Syndrome; Eßstörungen, z.B. Anorexie oder Bulimie; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Behandlung von Depressionen.

Durch die erfindungsgemäße Behandlung lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen,

5 Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise dementielle Symptome, insbesondere solche mit Auswirkungen auf soziale Bezüge, eine Abnahme intellektueller Funktionen, z.B. Verwirrtheit, vor allem zeitlich und räumlich, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit sowie des

10 Abstraktions- und Beurteilungsvermögens, ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der Stimmungslage, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzinationen, Ich-Störungen, Zerfahrenheit, Ambivalenz, Autismus,

15 Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahniddeen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerete Spontaneität und Entschlußkraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, maniforme Syndrome, Erregungs- und

20 Verwirrheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z.B. bei Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z.B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie, Hypochondrie und ähnliches.

25 Die erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und auch einem Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der Formel (I), in der Regel der pharmazeutischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht.

30 Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

35 Es ist zu beachten, dass Bezeichnung und formelmäßige Darstellung von Salzen mit protoniertem Stickstoff lediglich eine von mehreren allesamt erfassten Möglichkeiten hinsichtlich der Ladungsverteilung wiedergeben. Dies gilt auch für tautomere Formen.

A Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II), (V) und (VI)

Die als Ausgangsmaterialien der Formel (II) eingesetzten 2-Amino-3-carboethoxy-(cyano)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridine mit 6-ständiger Methyl-, Benzyl-,

5 Acetyl-, Benzoyl-Gruppe oder mit unsubstituierter 6-Position sind literaturbekannt (K. Gewald et al, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966)). Die Herstellung dieser Ausgangsmaterialien ist auch in WO 98/11110; WO 98/56793 beschrieben.

10 A1) 2-Ethoxymethylen-amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin
(Ausgangsmaterial der Formel (II))

15 40,0 g (167 mM) 2-Amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 250 ml Triethylorthoformiat wurden mit 3,2 ml Acetanhydrid versetzt und unter Stickstoff 3 h am Rückfluß gekocht. Danach engte man den Ansatz bei 80°C am Rotationsverdampfer ganz ein. Man isolierte 48,0 g (97 %) Rohprodukt als dunkles Öl, das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

20 A2) 3-(2-Hydroxyethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterialien der Formel (V))

25 86,4 g (292 mM) 2-Ethoxymethylen-amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 200 ml Ethanol wurden mit 17,6 ml (292 mM) Ethanolamin versetzt und 2 h am Rückfluß gekocht. Anschließend engte man den Ansatz im Vakuum ein und nahm den Rückstand unter Rühren in 30 ml Essigester auf. Die über Nacht ausgefallenen Festkörper saugte man ab und wusch mit wenig Essigester nach. Nach Umkristallisieren aus Ethanol isolierte man 48,0 g (62 %) Produkt mit Schmp. 163-165°C.

30 A3) 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

35 42,0 g (158 mM) 3-(2-Hydroxyethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on in 240 ml 1,2-Dichlorethan wurden auf Rückfluß erhitzt und anschließend 12,7 ml (175 mM) Thionylchlorid in

20 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Nach 2 h Rückflußkochen ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen und goß auf Eis/Wasser. Man verteilte bei pH = 10 zwischen Methylenechlorid und Wasser und extrahierte die wäßrige Phase mit Methylenechlorid nach. Nach Trocknen engte man die vereinigten organischen 5 Phasen ein. Das Rohprodukt (40 g) kristallisierte man aus 400 ml Isopropanol um. Man isolierte 30,5 g (68 %) Produkt mit Schmp. 159-161°C.

Analog A1) bis A3) stellte man her:

10 A4) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(1-hydroxy)-prop-2-yl-7-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

15 A5) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(1-chlor)-prop-2-yl-7-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

20 A6) 3-(2-Hydroxyethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (ausgehend von Tetrahydro-4H-pyran-4-on)
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

25 A7) 3-(2-Chlorethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

A8) 3-(2-Hydroxyethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (ausgehend von Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on)
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

30 A9) 3-(2-Chlorethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

B) Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (VII):

35 B1) 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol
3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol
3-Hydroxy-5-methyl-1,2-benzisoxazol (15,0 g, 100,6 mmol; Herstellung: Australian Journal of Chemistry (1977), 30(8), 1847-50) wurden in Triethylamin (15,4 ml,

110,6 mmol) suspendiert, und zu dieser Mischung wurde unter Kühlung Phosphoroxytrichlorid (37,0 g, 22,5 ml, 241,4 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft. Da nach etwa der Hälfte der zugetropften Phosphoroxytrichlorid-Menge die Reaktionsmischung kaum mehr rührbar war, wurde die Temperatur auf 50°C erhöht. Nach Zutropfen der gesamten Menge Phosphoroxytrichlorid erhitzte man die Reaktionsmischung noch 5h auf 130°C, wonach laut DC die Umsetzung beendet war. Nach Abkühlen wurde der Ansatz langsam unter Kühlung in Wasser (200 ml) getropft, die wässrige Phase wurde 3-mal mit MtB-Ether extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 14,6 g 3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol (Ausbeute: 87%) als zähflüssiges Öl erhalten, welches über Nacht zu einem Festprodukt erstarrte.

MS (MSD) m/z 168 [M+H⁺].

15 **3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol**
3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol (2,17 g, 12,93 mmol) wurde zusammen mit Piperazin (10,0 g, 116,1 mmol) und DBU (Diazbicycloundecen; 2,0 g 13,14 mmol) in einer Schmelze 4h bei 120°C gerührt, wonach laut DC die Umsetzung beendet war. Nach Abkühlen wurde der Ansatz in Wasser gegeben, die wässrige Phase wurde 3-mal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 2,24 g 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol (Ausbeute: 80%) als leicht verunreinigtes Festprodukt erhalten, welches durch Chromatographie aufgereinigt wurde.

25 MS (MSD) m/z 218 [M+H⁺].

B2) 3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol

Analog Boeshagen et al., Chem. Ber. 100, 10, 1967, 3326-3330 wurde 7-Methyl-1,2-benzisoxazol (5g, 33.52 mmol) in die entsprechende 3-Chloro-Verbindung umgesetzt (0.7 g Öl), und anschließend analog zur Darstellung von 3-Piperazin-1-yl-1,2-benzisoxazol in das entsprechende 3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol überführt (0.18 g gelbliches Öl, MS (ESI) m/z 218 [M+H⁺]).

B3) 3-Piperazin-1-yl-5-methoxy-1,2-benzisoxazol:

35 Nach Boeshagen et al., Chem. Ber. 100, 10, 1967, 3326-3330 hergestelltes 5-Methoxy-3-chloro-1,2-benzisoxazol (4.7 g, 25.6 mmol), Piperazin (19.8 g, 229.86 mmol) und 6ml DBU wurden 2h lang auf 120°C erhitzt, anschließend in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Rückstand (6.1 g braunes Öl) wurde erst mit MTB und anschließend mit MTB/n-

Pentan 1:1 verrührt, und ergab 5.9 g amorphen Festkörper (MS (ESI) m/z 234.25 [M+H⁺]).

B4) 5-Methoxy-1-methyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

5 Die Darstellung erfolgte gemäß WO 02/50067 (S.56).

B5) 4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidin

Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung von 4-Chloranisol mit 1-Acetylpiridin-4-carbonylchlorid zum Zwischenprodukt (1-Acetylpiridin-4-yl)-(5-chloro-2-

10 hydroxyphenyl)methanon analog Strupczewski et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 761-69. Nach Alkylierung der OH-Funktion mit Bromessigsäuremethylester wurde analog Kaltenbronn et al, Eur. J. Med. Chem. 1997, 32 (5), 425-431 zum Methyl-3-(1-acetylpiridin-4-yl)-5-methyl-1-benzofuran-2-carboxylat zyklisiert. Nach der 15 Verseifung der Esterfunktion, Decarboxylierung und anschließender Hydrolyse der Acetylgruppe wurde 4-(5-methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidin erhalten (Zur Herstellung siehe auch DE 2537837).

B6) 4-(5-Chloro-1-benzofuran-3-yl)piperidin

Die Darstellung erfolgte analog der Darstellung des 4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidins (s. B5).

B7) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol

Ist kommerziell erhältlich.

25 B8) 3-Piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte durch Hydrierung von 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin in Ethanol mit Palladium auf Kohle unter Zusatz von Salzsäure.

B9) 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol

30 Die Herstellung erfolgte gemäß DE 2738646 (S.15).

B10) 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte gemäß WO 00/64898 (S.7).

35 B11) 4-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin

Ist kommerziell erhältlich

B12) 4-[5-(2-Thienyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin

Ist kommerziell erhältlich.

B13) 1-Piperidin-4-yl-1H-1,2,3-benzotriazol
ist kommerziell erhältlich.

5 B14) 1-Piperidin-4-yl-1H-benzimidazol

Ist kommerziell erhältlich

B15) 1-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)piperazin

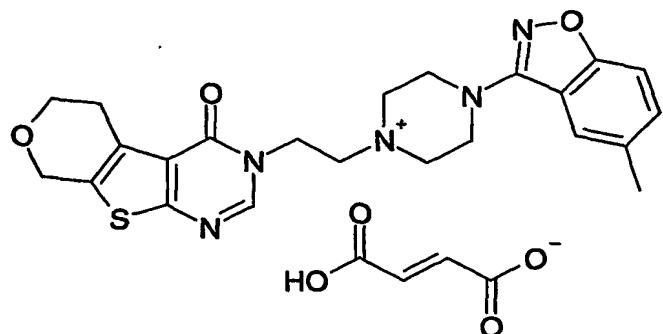
Die Herstellung erfolgte durch Umsetzung von 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol mit tert-
10 Butyl-piperazin-1-carboxylat in DMF bei 40°C.

C Herstellung der Endprodukte der Formel (I)

15 Sofern nicht anderes angegeben ist, erfolgte die Herstellung der folgenden Verbindungen
durch Umsetzung geeigneter Ausgangsmaterialien der Formel (VI) mit geeigneten
Ausgangsmaterialien der Formel (VII), wie in Beispiel 9 detailliert erläutert ist:

Beispiel 1:

20 4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(4-oxo-5,8-dihydro-4H-pyran-4',3':4,5]thieno[2,3-
d]pyrimidin-3(6H)-yl)ethyl)piperazin-1-iumfumarat

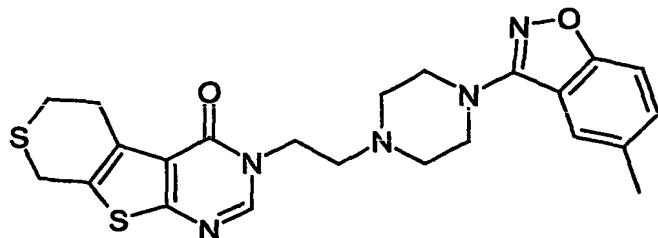


ESI-MS $[M+H^+]$ = 452.

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 20.5, 26.0, 42.3, 47.7 (2 C), 51.9 (2 C), 55.8, 63.8,
64.2, 109.5, 115.6, 121.3, 122.0, 128.4, 130.4, 131.2, 131.9, 148.2, 156.9, 160.6, 161.7,
162.2 ppm. (plus zwei Fumaratsignale).

30 Beispiel 2:

3-[2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl]-3,5,6,8-tetrahydro-4H-
thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on



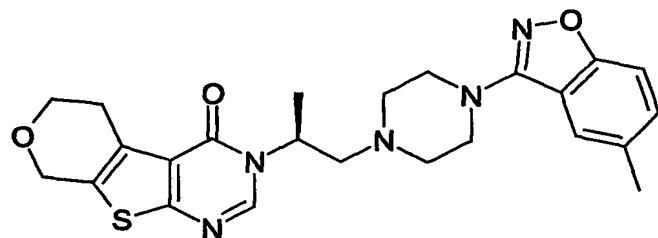
ESI-MS $[M+H^+]$ = 468.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.3, 24.5, 24.6, 27.2, 45.0 (2 C), 50.7 (3 C), 54.3,

5 109.4, 115.1, 121.6, 121.8, 129.2, 130.4, 131.3, 131.9, 147.7, 157.0, 159.5, 160.8, 161.8 ppm.

Beispiel 3:

10. 3-((1S)-1-methyl-2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on



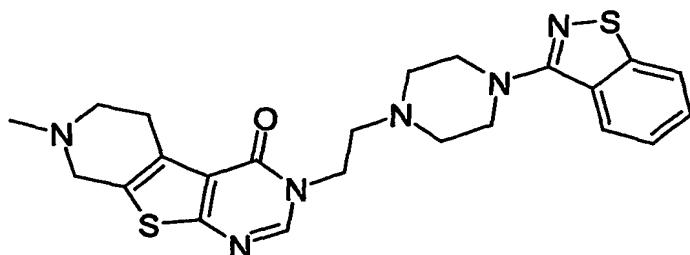
15 ESI-MS $[M+H^+]$ = 466.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 18.1, 20.4, 26.0 (2C), 47.6 (2C), 52.0 (2C), 60.9, 63.8, 64.2, 109.5, 115.5, 120.9, 122.0, 128.6, 130.4, 131.1, 131.8, 145.8, 156.9, 160.4, 161.6, 161.7 ppm.

20

Beispiel 4:

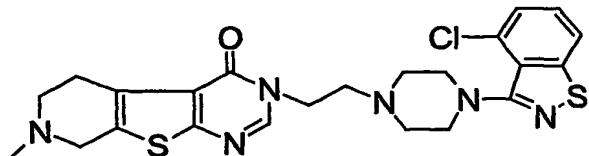
3-{2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on



Fp: 82-84°C; ESI-MS [M+H⁺] = 467.

5 Beispiel 5:

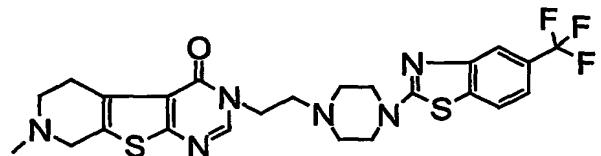
3-{2-[4-(4-Chloro-1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



10 Fp: 88-89°C; ESI-MS [M+H⁺] = 501.

Beispiel 6:

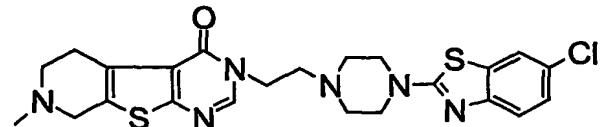
7-Methyl-3-{2-[4-[5-(trifluoromethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 166-177°C; ESI-MS [M+H⁺] = 535.

20 Beispiel 7:

3-{2-[4-(6-Chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on

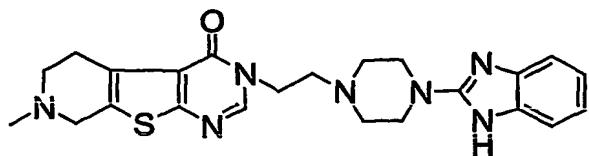


Fp: 160-162°C; ESI-MS [M+H⁺] = 501.

25

Beispiel 8:

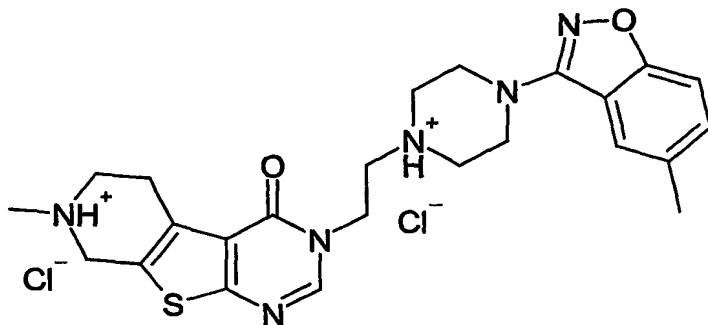
3-{2-[4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 227-229°C; ESI-MS $[M+H^+]$ = 450.

5 Beispiel 9:

7-Methyl-3-{2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-ium-1-yl]ethyl}-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-iumdichlorid



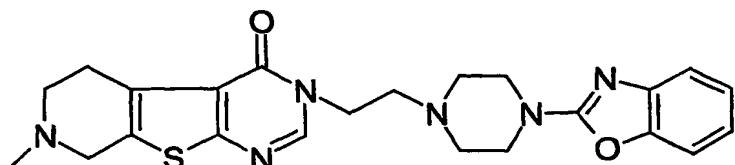
10 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (2,5 g, 8,81 mol; Herstellung: Beispiel A3) wurde zusammen mit 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol (2,49 g, 11,45 mmol), Diisopropylethylamin (15,4 ml, 88,1 mmol), Natriumbromid (4,53 g, 44,05 mmol) und N-Methyl-2-pyrrolidon (40ml) 4 Tage bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wurden im Hochvakuum N-Methyl-2-pyrrolidon und überschüssiges Diisopropylethylamin entfernt, der Rückstand wurde in Wasser gegeben, die wässrige Phase wurde mehrfach mit Essigester extrahiert, und die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das stark verunreinigte Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Methylenechlorid mit langsam steigendem Methanolanteil (0-50%)). Dabei wurden 0,9 g 7-Methyl-3-{2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (Ausbeute: 22%) als Festprodukt erhalten, welches mittels etherischer Salzsäure in das entsprechende Dihydrochlorid überführt wurde.

25 ^{13}C -NMR (125.69 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.1, 161.8, 159.7, 157.3, 148.6, 132.3, 131.7, 127.8, 124.3, 121.7, 120.6, 115.1, 109.7, 54.0, 50.6(2C), 50.4, 49.6, 44.7 (2C), 41.8, 40.1, 22.7, 20.5 ppm.

ESI-MS $[M+H^+]$ = 465.

Beispiel 10:

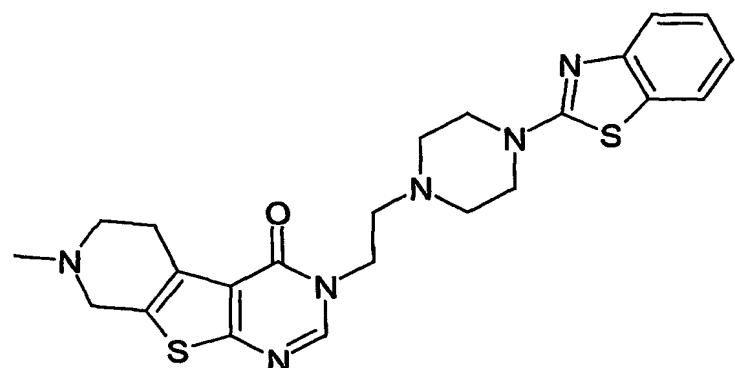
5 3-{2-[4-(1,3-Benzoxazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on



Fp: 130-132°C; ESI-MS $[M+H^+]$ = 451.

10 Beispiel 11:

3-{2-[4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

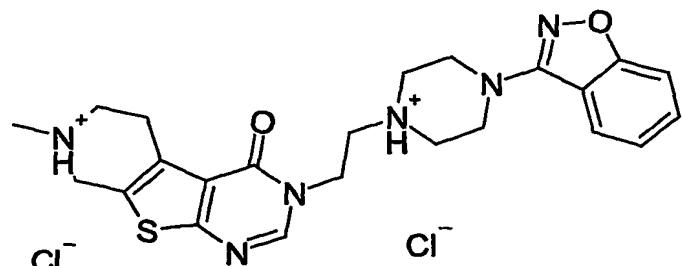


Fp: 151-153°C; ESI-MS $[M+H^+]$ = 467.

15

Beispiel 12:

3-{2-[4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-ium-1-yl]ethyl}-7-methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-iumdichlorid



20

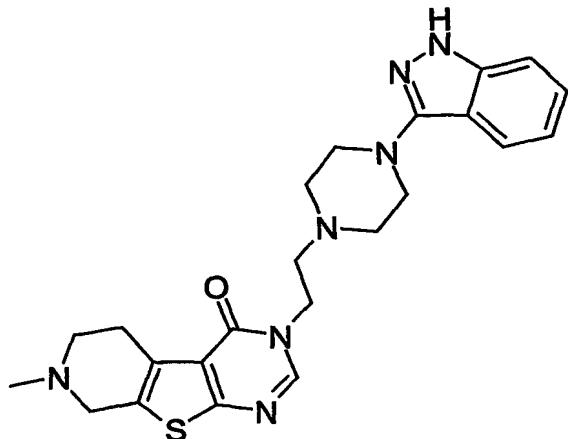
ESI-MS $[M+H^+]$ = 451.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.52 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 12H, durch Wasser überlagert) 2.95 (s, 3H).

5

Beispiel 13:

3-{2-[4-(1*H*-Indazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



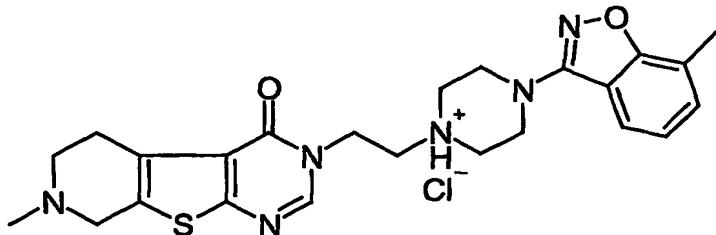
10 ESI-MS [M+H⁺] = 450.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H, durch Wasser überlagert), 2.96 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 8H), 2.37 (s, 3H).

15

Beispiel 14:

4-(7-Methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3(4*H*)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



20

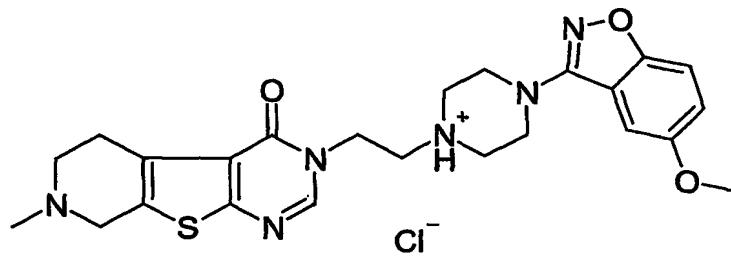
Die Titelverbindung wurde durch Umsetzung von 3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol mit 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on und nachfolgender Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel erhalten und anschließend in das entsprechende Fumarat überführt. (CH₂Cl₂/CH₃OH 0-8%) erhalten; 70mg; MS (ESI) *m/z* 465 [M+H⁺].

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

5

Beispiel 15:

4-(5-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



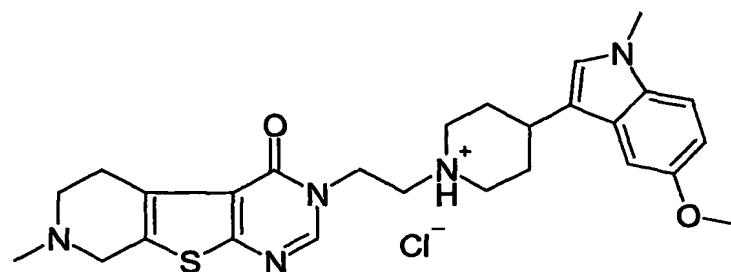
10

¹³C-NMR (125.76 MHz, D₂O) δ: 163.8, 160.4, 159.2, 159.0, 155.3, 148.3, 127.8, 125.1, 121.4, 120.8, 114.9, 111.3, 103.2, 56.5, 55.4, 52.0 (2C), 51.9, 51.2, 45.5 (2C), 42.6, 41.5, 22.9 ppm.

15 ESI-MS [M+H⁺] = 481.

Beispiel 16:

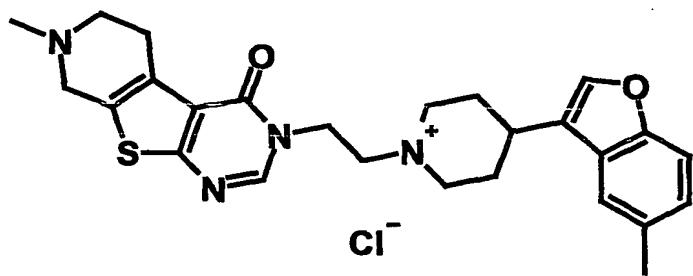
20 4-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



ESI-MS [M+H⁺] = 492.

25 Beispiel 17

4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



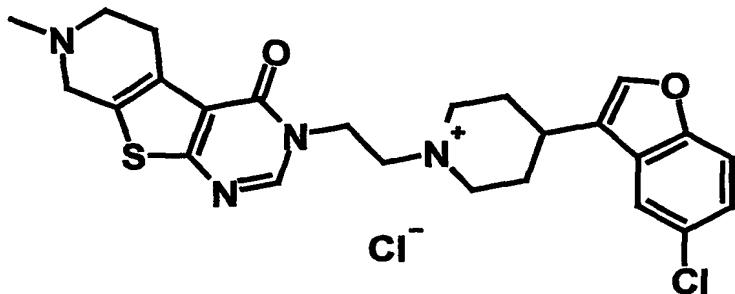
¹³C-NMR (125.76 MHz, D₂O) δ: 163.6, 159.0, 153.3, 148.0, 141.0, 132.6, 127.5, 126.4, 125.8, 124.7, 122.4, 121.1, 119.4, 111.1, 55.0, 53.5 (2C), 51.5, 50.8, 42.1, 41.4, 29.3, 28.8 (2C), 22.5, 20.3 ppm.

5

ESI-MS [M+H⁺] = 483.

Beispiel 18

10 4-(5-Chloro-1-benzofuran-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid

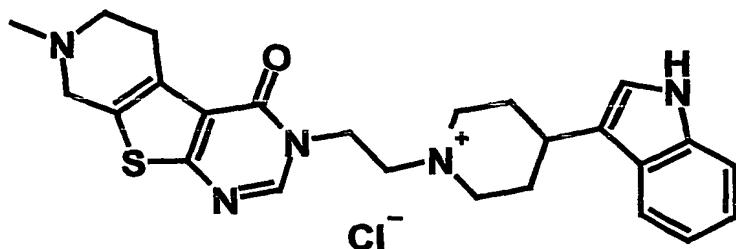


¹³C-NMR (125.76 MHz, D₂O) δ: 163.6, 159.0, 1531.4, 148.0, 142.3, 127.7, 127.5, 127.4, 124.7, 124.5, 122.4, 121.0, 119.2, 112.6, 55.0, 53.4 (2C), 51.5, 50.8, 42.2, 41.4, 29.2, 15 28.8 (2C), 22.5 ppm.

ESI-MS [M+H⁺] = 483.

20 **Beispiel 19:**

4-(1H-Indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



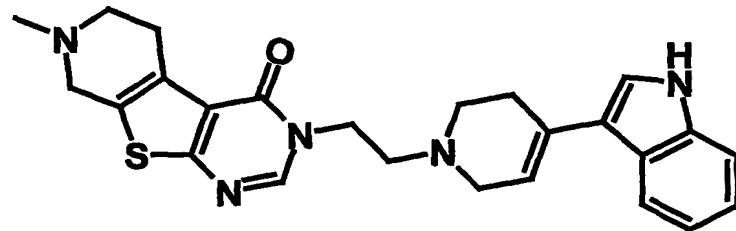
¹³C-NMR (100,61 MHz, D₂O) δ: 163.6, 158.9, 147.9, 136.2, 127.4, 125.4, 125.0, 124.7, 122.0, 121.1, 119.1, 118.5, 117.4, 111.8, 54.9, 53.7 (2C), 51.5, 50.8, 42.2, 41.4, 30.4, 29.8 (2C), 22.5 ppm.

5

ESI-MS [M+H⁺] = 448.

Beispiel 20:

10 3-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

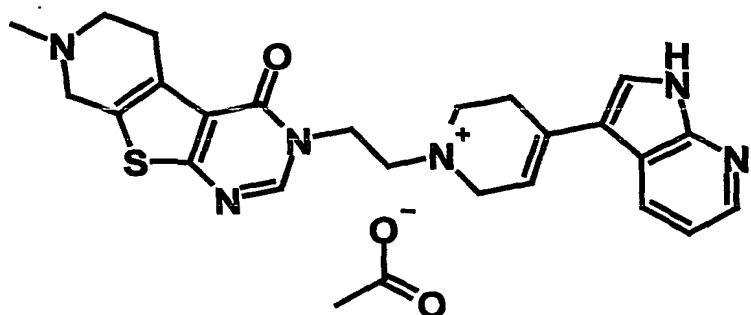


15 ¹³C-NMR (100,61 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.9, 156.9, 148.0, 136.9, 130.3, 129.7, 128.9, 124.6, 122.7, 121.3, 121.1, 120.0, 119.1, 117.4, 115.8, 111.7, 55.7, 52.9 (2C), 51.2, 48.5, 44.9, 42.6, 28.4, 25.7 ppm.

ESI-MS [M+H⁺] = 446.

20 Beispiel 21:

1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiniumacetat



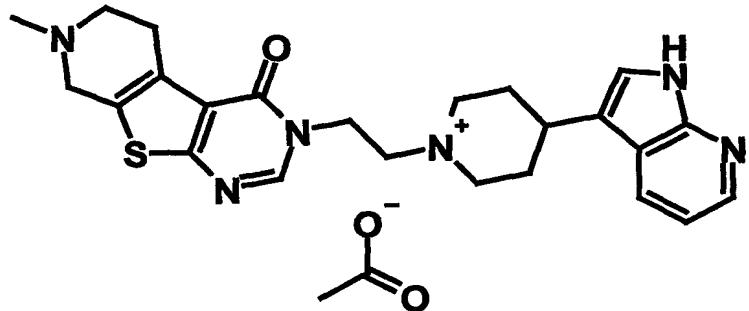
¹³C-NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆) δ: 162.9, 157.4, 149.0, 148.6, 142.9, 129.3, 128.1, 127.8, 124.5, 124.3, 120.7, 116.5, 115.9, 112.8 (2C), 53.7, 50.6, 50.5, 49.7, 48.6, 41.9, 40.5, 24.5, 22.9 ppm

5

ESI-MS [M+H⁺] = 447.

Beispiel 22:

10 1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidiniumacetat

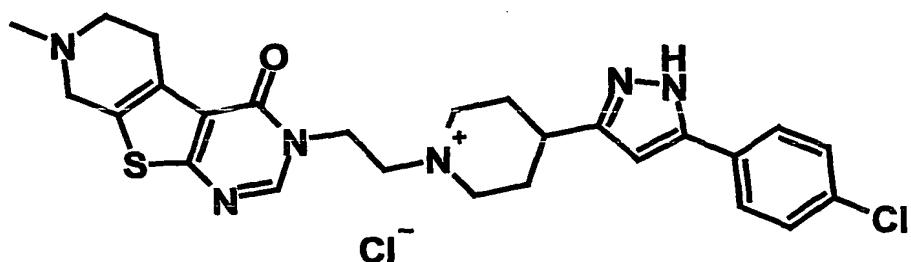


¹³C-NMR (125,7 MHz, D₂O) δ: 164.0, 159.5, 148.4, 147.2, 142.1, 129.4, 127.9, 125.2, 122.2, 121.6, 119.6, 117.0, 115.7, 55.1, 53.7 (2C), 51.9, 51.2, 42.6, 41.9, 30.6, 29.7, 29.6
15 , 23.0 ppm.

ESI-MS [M+H⁺] = 447.

20 **Beispiel 23:**

4-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



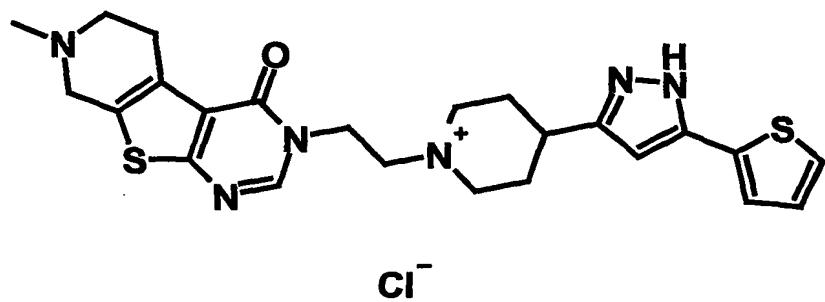
¹³C-NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.2, 155.3, 148.2, 146.7, 144.1, 130.3, 128.7, 126.9 (2C), 126.1, 125.0 (2C), 122.6, 118.9, 97.6, 52.2, 49.9 (2C), 48.3, 47.6, 39.8, 38.5, 29.2, 26.4 (2C), 20.8 ppm

5

ESI-MS [M+H⁺] = 509.

Beispiel 24:

10 1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-[5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidiniumchlorid



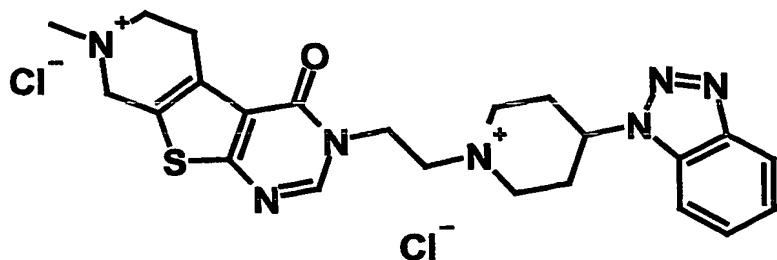
¹³C-NMR (125,7 MHz, D₂O) δ: 166.7, 162.2, 153.1, 151.1, 146.5, 134.0, 131.3 (2C), 130.6, 129.6, 127.8, 124.3, 103.9, 58.1, 55.9, 54.5 (2C), 53.9, 45.2, 44.4, 33.7, 31.5

15 (2C), 25.6 ppm.

ESI-MS [M+H⁺] = 481.

20 **Beispiel 25:**

3-{2-[4-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)piperidinium-1-yl]ethyl}-7-methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-iiumdichlorid



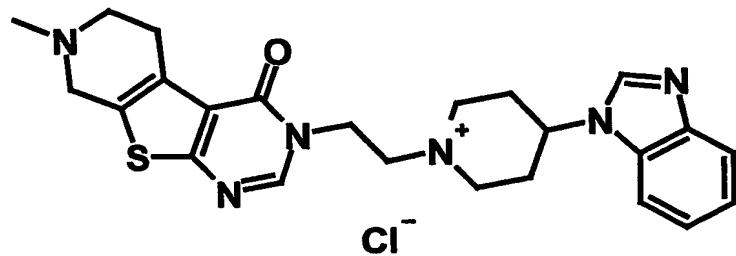
¹³C-NMR (125,7 MHz, D₂O) δ: 163.9, 159.4, 148.4, 144.9, 132.7, 128.6, 127.9, 125.7, 122.2, 125.2, 121.5, 119.0, 110.6, 55.2, 53.1, 52.1, 51.9(2C), 51.2, 42.6, 42.0, 28.9, 22.9 ppm.

5

ESI-MS [M+H⁺] = 450.

Beispiel 26:

10 4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid

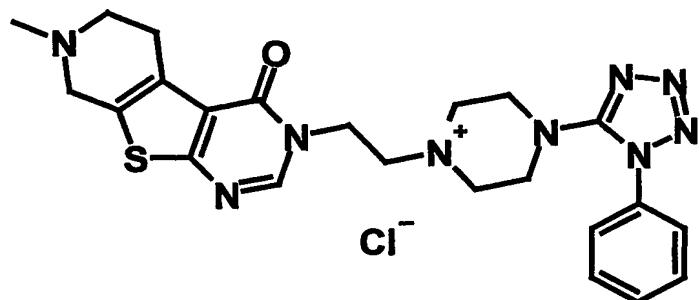


ESI-MS [M+H⁺] = 449.

15

Beispiel 27:

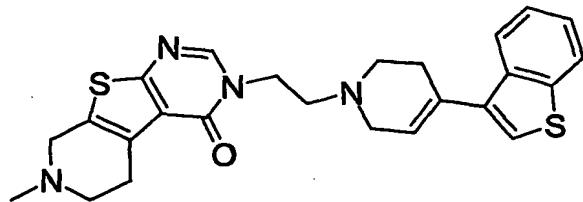
1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-iumchlorid



20 ESI-MS [M+H⁺] = 478.

Beispiel 28:

3-{2-[4-(1-Benzothien-3-yl)-3,6-dihdropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

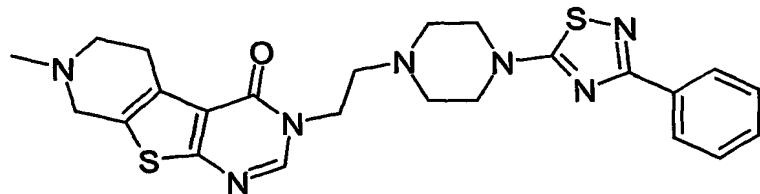


5

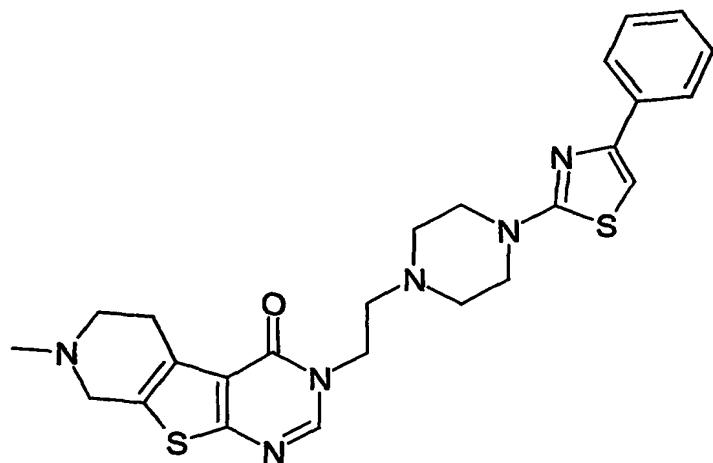
Beispiel 29:

7-Methyl-3-{2-[4-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

10

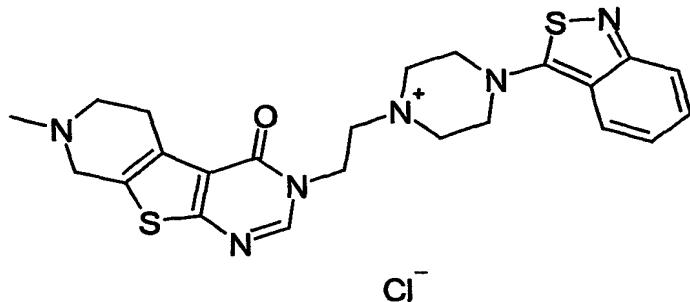
**Beispiel 30:**

15 7-Methyl-3-{2-[4-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



Beispiel 31:

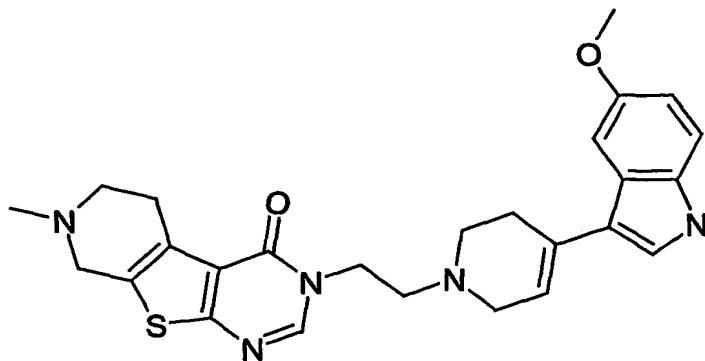
4-(2,1-Benzisothiazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



5

Beispiel 32:

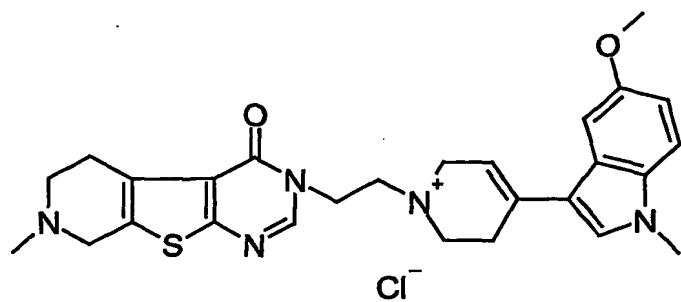
3-{2-[4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



10

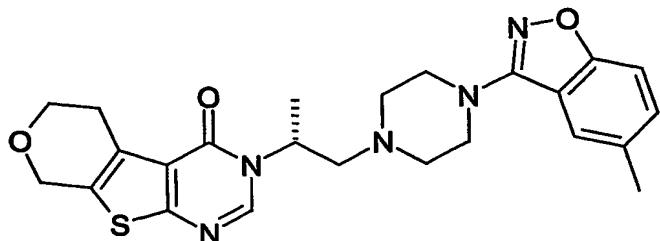
Beispiel 33:

4-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyrimidiniumchlorid



Beispiel 34:

3-((1R)-1-methyl-2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on



5

ESI-MS $[M+H^+]$ = 466.

Rezeptorbindungsstudien

10

Membranpräparation

HEK293-Zellen, die 5-HT_{1A}- oder 5-HT_{1B}-Rezeptoren exprimierten, wurden in 10 % fötales Rinderserum enthaltendem RPMI 1640 (Life Technologies, Eggenstein, Deutschland) 15 kultiviert. Sämtliche Kulturmedien wurden mit 2 mM L-Glutamin und 400 mg/l Geneticin G418 (Life Technologies) supplementiert. Die Zellen wurden in einer Feuchtatmosphäre mit 6 % CO₂ bei 37 °C angezogen und mit einem 0,0004 % EDTA, 0,02 % EGTA, 2,68 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄, 6,46 mM Na₂HPO₄ und 136,9 mM NaCl enthaltenden Puffer (pH 7,4) abgelöst. Die eingesammelten Zellen wurden einmal mit kalter Phosphat- 20 gepufferter Dulbecco-Kochsalzlösung (PBS) gewaschen, zentrifugiert (200 xg; 10 Minuten) und auf eine Zelldichte von 10⁸-Zellen pro Kryovial eingestellt. Nach erneuter Zentrifugation wurden die Pellets in 1 ml eiskaltem Lösepuffer (5mM Tris/HCl (pH 7,4), 10 % Glycerin) resuspendiert und 30 Minuten bei 4 °C inkubiert. Anschließend wurde die Suspension bei 900 xg 10 Minuten zentrifugiert, die Überstände wurden abgenommen, 25 und die Pellets wurden in flüssigem Stickstoff bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Bindungsexperimente

Zunächst berechnete man die Affinitäten der Radioliganden (³H)-8-OH-DPAT für 5-HT_{1A}- 30 Rezeptoren; oder (³H)-5-CT für 5-HT_{1B}-Rezeptoren) aus Sättigungskurven, wobei man für jede Testkonzentration Dreifachbestimmungen hinsichtlich der spezifischen und der unspezifischen Bindung durchführte. Jede Probe setzte sich aus 50 µg Zellproteine der jeweiligen Membranpräparation, dem Radioligand mit oder ohne kompetitierender Verbindung (5-HT) bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml zusammen. Es wurde ein Puffer

verwendet, der aus 50 mM Tris/HCl (pH 7,4) und 5 mM CaCl₂ bestand. Es wurde 9 Minuten bei 22 °C inkubiert.

Für Ki-Bestimmungen wurden die Testverbindungen in Verdrängungsexperimenten 5 gegen eine festgelegte Konzentration von Radioligand ((0,2 nM (³H)-8-OH-DPAT; oder 0,2 nM (³H)-5-CT) dreimal titriert. Die übrigen Testbedingungen entsprachen den für die Sättigungsexperimente beschriebenen. Für jede experimentelle Reihe wurde die gesamte und die unspezifische Bindung (10 µM 5-HT als Kompetitor für 5-HT_{1A} und 100 µM für 5-HT_{1B}) bestimmt.

10

Die Inkubation zur Bindung und Verdrängung wurde beendet, indem man die Proben über Glasfaserfilter (GF/B) mit einem Skatron-Zellsammler 7200 (Zinsser, Frankfurt, Deutschland) filtrierte und wusch. Die Probenfilter wurden in 5 ml Scintillator (Ultima Gold XR) enthaltende Scintillationsgläschchen überführt und 1 Stunde bewegt, und anschließend 15 in einem Flüssigkeitsscintillationszähler gemessen. Sättigungs- und Kompetitionskurven wurden mit Hilfe eines Computerprogramms berechnet, das auf LIGAND (Mundson, PJ und Reobard, D; Anal. Biochem. 107, 220 (1980)) basierte.

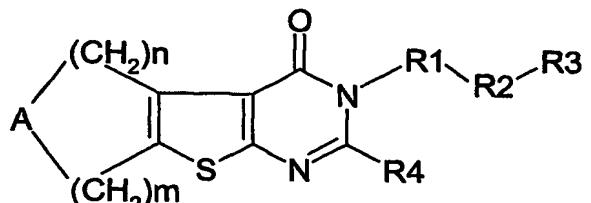
Folgende Bindungsaffinitäten wurden bestimmt:

20

Beispiel	Ki 5HT _{1A} [nM]	Ki 5HT _{1B} [nM]
4	1,4	0,9
9	6,2	4,5
13	11,5	3,5
15	13,7	7,9
16	1,3	2,3
20	1,2	1,0
21	14,6	1,0
22	17,0	2,7
24	98,3	286,1
28	1,3	2,0
31	42,7	24,3
32	0,5	0,6

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

10 A für O, S, SO, NR5 oder CH₂ steht;R5 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl oder Alkoxy carbonyl steht;

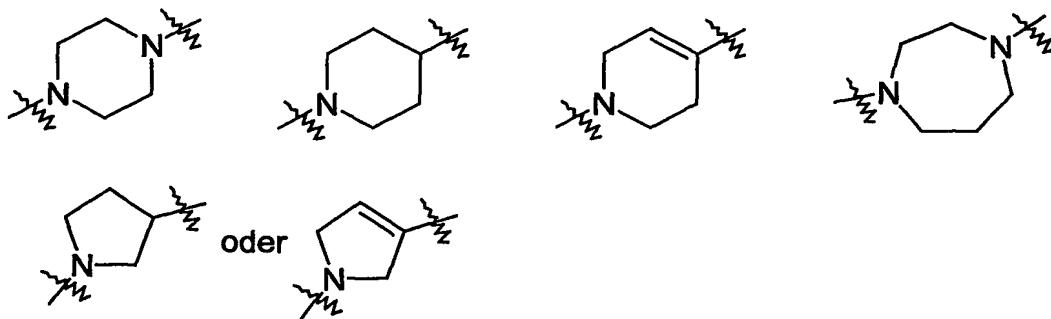
15 R4 für H oder Methyl steht;

n 1 oder 2 bedeutet;

m 1 oder 2 bedeutet;

20 R1 für C₁₋₈-Alkylen steht;

R2 für eine Gruppe der Formel



25 steht;

R3 für 5-gliedriges Heteroaryl steht, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der

kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ und -NH(R6) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

10

R6 unabhängig voneinander für C₁₋₅-Alkyl stehen,

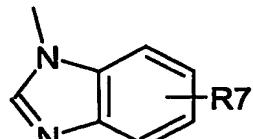
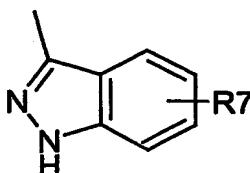
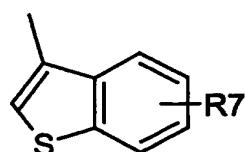
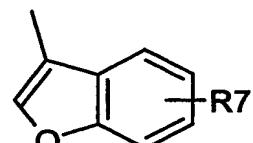
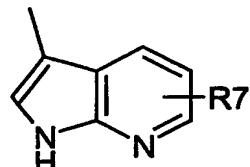
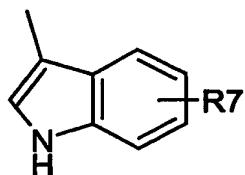
sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

15 2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für 1H-Indol-3-yl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1-Benzofuran-3-yl, 1-Benzothien-3-yl, 1H-Indazol-3-yl, 1H-Benzimidazol-1-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Benzotriazol-1-yl, 1,3-Benzoxazol-2-yl, 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,3-Benzothiazol-2-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Pyrazol-3-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,2,4-Thiadiazol-5-yl

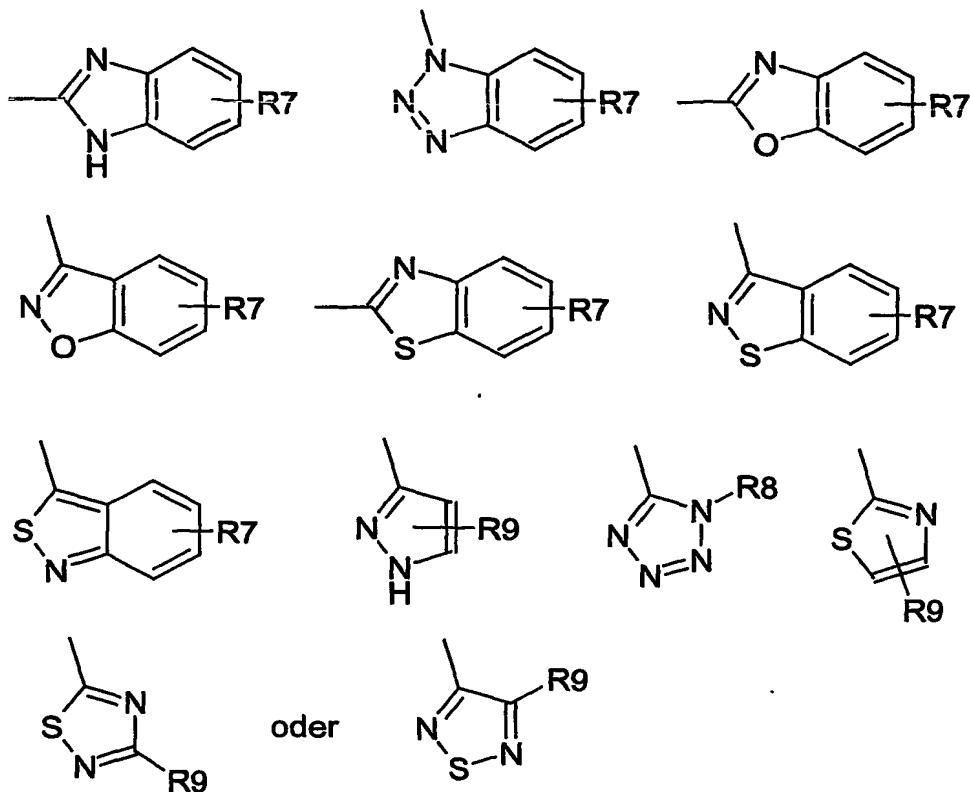
20 steht, das 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl), -NH₂, Aryl-, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen kann, wobei die Substituenten Aryl-, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy,

25 Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl) oder -NH₂ ausgewählte Substituenten tragen können.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für einen Rest der Formel



30



steht, worin

5

R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6) steht; und

10

R8 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl und Heteroaryl steht;

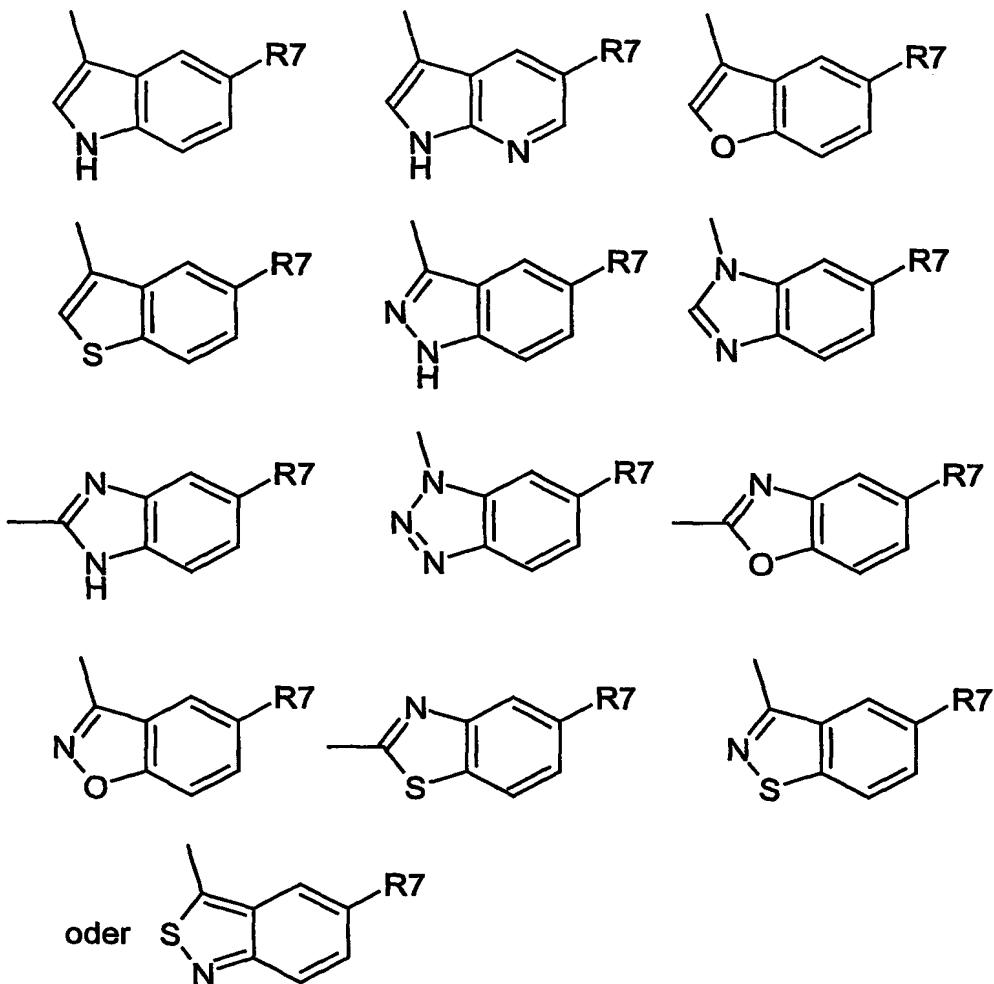
15

R9 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ und -NH(R6) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

20

R6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für einen Rest der Formel



5

steht, worin R7 wie in Anspruch 3 definiert ist.

5. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für einen Rest der Formel



10

steht, wobei R8 und R9 wie in Anspruch 3 definiert sind.

6. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Halogen-C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, steht.

5 7. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R8 für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl oder Aryl, vorzugsweise Phenyl, steht.

8. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R9 für C₁₋₅-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy, Aryl, vorzugsweise Phenyl, das 10 substituiert sein kann, z.B. mit Chlor, oder Heteroaryl, z.B. 2-Thienyl, steht.

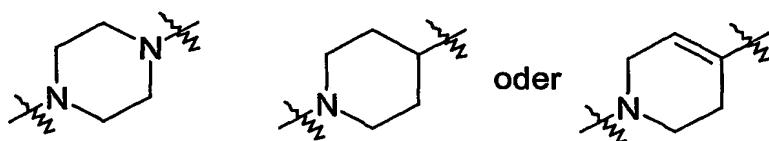
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass A für O, S oder NR5 steht, wobei R5 wie in Anspruch 1 definiert und vorzugsweise H oder Methyl ist.

15 10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R4 Wasserstoff ist.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass n = 20 2 und m = 1 oder n = 1 und m = 2 ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R1 Eth-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen oder But-1,3-ylen ist.

25 13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R2 für eine Gruppe der Formel



30 steht.

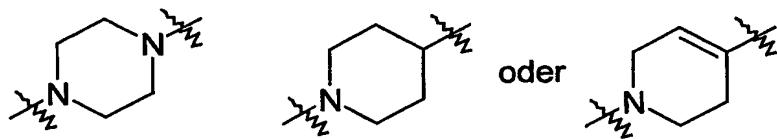
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R4 Wasserstoff ist;

5 n, m 2, 1 oder 1, 2 sind;

R1 Eth-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen oder But-1,3-ylen ist;

10 R2 für eine Gruppe der Formel



steht; und

15

R3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert ist;

15. Verbindung nach Anspruch 14, nämlich

3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate;

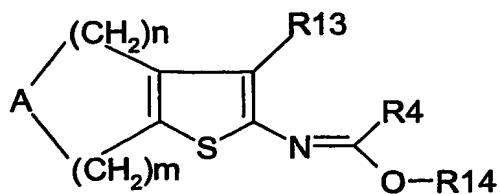
3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, oder

3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate.

25

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,

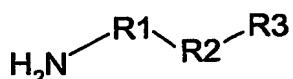
a) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



30

worin A, n, m und R4 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C1-3-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C1-3-Alkyl steht,

mit einem primären Amin der Formel (III)

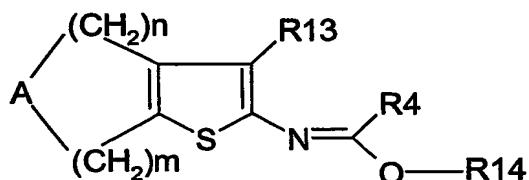


5

worin R1, R2 und R3 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen, sowie Gewinnung und gegebenenfalls Überführung der resultierenden Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salze davon, oder

10

b1) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



15

worin A, n, m und R4 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C₁₋₃-Alkyl steht,

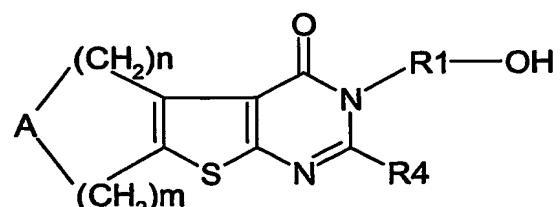
mit einem primären Amin der Formel (IV)



20

worin R1 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzt;

b2) Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (V)



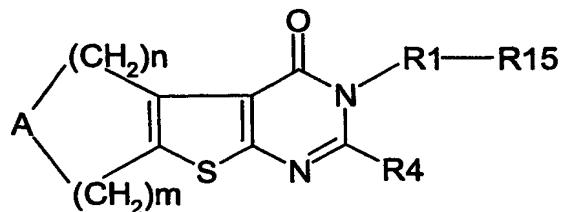
25

worin A, n, m, R4 und R1 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen,

30

mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid; und

b3) Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (VI)

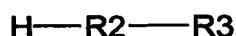


5

worin A, n, m, R4 und R1 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen und R15 für Halogen steht,

mit einem sekundären Amin der Formel (VII)

10



worin R2 und R3 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen,

15 sowie Gewinnung und gegebenenfalls Überführung der resultierenden Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salze davon.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur therapeutischen Anwendung.

20 18. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und physiologisch akzeptable Hilfsmittel.

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

25 20. Verwendung nach 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung des zentralen Nervensystems eine neuropsychiatrische Erkrankung, insbesondere eine Depression, ist.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/14 A61K31/519 A61P25/00 // (C07D495/14, 333:00, 311:00, 239:00), (C07D495/14, 335:00, 333:00, 239:00), (C07D495/14, 333:00, 239:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/07711 A (BASF AG) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application claims 1,4 ---	1,19,20
A	WO 98/56793 A (BASF AG) 17 December 1998 (1998-12-17) cited in the application claims 1,4 ---	1,19,20
A	WO 98/11110 A (BASF AG) 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application claims 1,4 ---	1,19,20
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2004

Date of mailing of the International search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14423

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 196 132 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 1 October 1986 (1986-10-01) cited in the application page 12, line 1 - line 13; claim 1 -----	1, 19, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/14423

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9907711	A	18-02-1999	DE 19734444 A1 AU 749539 B2 AU 9068398 A BG 104151 A BR 9811091 A CA 2300391 A1 CN 1267303 T CZ 20000462 A3 WO 9907711 A1 EP 1003752 A1 HR 980435 A1 HU 0101311 A2 ID 24222 A JP 2001512734 T NO 20000605 A NZ 502657 A PL 340726 A1 SK 1052000 A3 TR 200000371 T2 TW 513435 B US 6355647 B1 ZA 9807114 A	11-02-1999 27-06-2002 01-03-1999 31-10-2000 12-09-2000 18-02-1999 20-09-2000 17-05-2000 18-02-1999 31-05-2000 30-04-1999 28-09-2001 13-07-2000 28-08-2001 07-02-2000 29-06-2001 26-02-2001 14-08-2000 21-11-2000 11-12-2002 12-03-2002 07-02-2000
WO 9856793	A	17-12-1998	DE 19724979 A1 AT 256686 T AU 748697 B2 AU 8535798 A BG 103921 A BR 9810008 A CA 2293440 A1 CN 1259954 T DE 59810485 D1 WO 9856793 A1 EP 1023296 A1 HR 980318 A1 HU 0002736 A2 ID 24045 A JP 2002504104 T NO 996045 A NZ 502237 A PL 337454 A1 SK 174399 A3 TR 9903061 T2 TW 479059 B US 6159981 A ZA 9805120 A	17-12-1998 15-01-2004 13-06-2002 30-12-1998 31-07-2000 19-09-2000 17-12-1998 12-07-2000 29-01-2004 17-12-1998 02-08-2000 30-04-1999 28-02-2001 06-07-2000 05-02-2002 08-12-1999 31-08-2001 14-08-2000 16-05-2000 21-07-2000 11-03-2002 12-12-2000 13-12-1999
WO 9811110	A	19-03-1998	DE 19636769 A1 AT 252587 T AU 736678 B2 AU 4207197 A BG 63602 B1 BG 103122 A BR 9711724 A CA 2265509 A1 CN 1332168 A CN 1230962 A CZ 9900759 A3	12-03-1998 15-11-2003 02-08-2001 02-04-1998 28-06-2002 30-09-1999 24-08-1999 19-03-1998 23-01-2002 06-10-1999 16-06-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811110	A	DE 59710902 D1 DK 927184 T3 WO 9811110 A1 EP 0927184 A1 HR 970484 A1 HU 9904107 A2 ID 18260 A JP 2001500138 T KR 2000035987 A NO 991132 A NZ 334350 A PL 332144 A1 RU 2198888 C2 SK 23099 A3 TR 9900503 T2 TW 480264 B US 6222034 B1 ZA 9708081 A	27-11-2003 01-03-2004 19-03-1998 07-07-1999 31-10-1998 28-05-2000 19-03-1998 09-01-2001 26-06-2000 09-03-1999 28-07-2000 30-08-1999 20-02-2003 06-08-1999 21-07-1999 21-03-2002 24-04-2001 09-03-1999
EP 0196132	A 01-10-1986	SG 119294 G AU 579232 B2 AU 5529786 A BG 60432 B2 CA 1256867 A1 CN 86101906 A ,B CY 1801 A DK 143986 A EP 0196132 A2 HK 108794 A IE 58388 B1 JP 1908510 C JP 6013511 B JP 61221186 A LU 88576 A9 SU 1468419 A3 US 4804663 A AT 79379 T CS 9103822 A3 DE 3686341 D1 DE 3686341 T2 ES 8705881 A1 FI 861328 A ,B, FI 893001 A GR 860800 A1 HU 42461 A2 IL 78250 A KR 9100165 B1 KR 9100437 B1 LT 2071 R3 LV 5043 A3 LV 5778 A4 NO 861230 A ,B, NZ 215462 A PH 24016 A PT 82254 A ,B SK 280125 B6 ZA 8602279 A	17-03-1995 17-11-1988 02-10-1986 31-03-1995 04-07-1989 01-10-1986 17-02-1995 28-09-1986 01-10-1986 14-10-1994 08-09-1993 24-02-1995 23-02-1994 01-10-1986 21-03-1995 23-03-1989 14-02-1989 15-08-1992 13-05-1992 17-09-1992 14-01-1993 01-08-1987 28-09-1986 19-06-1989 21-07-1986 28-07-1987 12-05-1991 21-01-1991 25-01-1991 15-06-1993 10-06-1993 20-12-1996 29-09-1986 29-09-1988 09-02-1990 01-04-1986 06-08-1999 25-11-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14423

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D495/14 A61K31/519 A61P25/00 // (C07D495/14, 333:00, 311:00, 239:00), (C07D495/14, 335:00, 333:00, 239:00), (C07D495/14, 333:00, 239:00, 221:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/07711 A (BASF AG) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4	1,19,20
A	WO 98/56793 A (BASF AG) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4	1,19,20
A	WO 98/11110 A (BASF AG) 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4	1,19,20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. April 2004

29/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14423

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 196 132 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 1. Oktober 1986 (1986-10-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 12, Zeile 1 - Zeile 13; Anspruch 1	1, 19, 20

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14423

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9907711	A	18-02-1999	DE	19734444 A1		11-02-1999
			AU	749539 B2		27-06-2002
			AU	9068398 A		01-03-1999
			BG	104151 A		31-10-2000
			BR	9811091 A		12-09-2000
			CA	2300391 A1		18-02-1999
			CN	1267303 T		20-09-2000
			CZ	20000462 A3		17-05-2000
			WO	9907711 A1		18-02-1999
			EP	1003752 A1		31-05-2000
			HR	980435 A1		30-04-1999
			HU	0101311 A2		28-09-2001
			ID	24222 A		13-07-2000
			JP	2001512734 T		28-08-2001
			NO	20000605 A		07-02-2000
			NZ	502657 A		29-06-2001
			PL	340726 A1		26-02-2001
			SK	1052000 A3		14-08-2000
			TR	200000371 T2		21-11-2000
			TW	513435 B		11-12-2002
			US	6355647 B1		12-03-2002
			ZA	9807114 A		07-02-2000
WO 9856793	A	17-12-1998	DE	19724979 A1		17-12-1998
			AT	256686 T		15-01-2004
			AU	748697 B2		13-06-2002
			AU	8535798 A		30-12-1998
			BG	103921 A		31-07-2000
			BR	9810008 A		19-09-2000
			CA	2293440 A1		17-12-1998
			CN	1259954 T		12-07-2000
			DE	59810485 D1		29-01-2004
			WO	9856793 A1		17-12-1998
			EP	1023296 A1		02-08-2000
			HR	980318 A1		30-04-1999
			HU	0002736 A2		28-02-2001
			ID	24045 A		06-07-2000
			JP	2002504104 T		05-02-2002
			NO	996045 A		08-12-1999
			NZ	502237 A		31-08-2001
			PL	337454 A1		14-08-2000
			SK	174399 A3		16-05-2000
			TR	9903061 T2		21-07-2000
			TW	479059 B		11-03-2002
			US	6159981 A		12-12-2000
			ZA	9805120 A		13-12-1999
WO 9811110	A	19-03-1998	DE	19636769 A1		12-03-1998
			AT	252587 T		15-11-2003
			AU	736678 B2		02-08-2001
			AU	4207197 A		02-04-1998
			BG	63602 B1		28-06-2002
			BG	103122 A		30-09-1999
			BR	9711724 A		24-08-1999
			CA	2265509 A1		19-03-1998
			CN	1332168 A		23-01-2002
			CN	1230962 A		06-10-1999
			CZ	9900759 A3		16-06-1999

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14423

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811110	A		DE 59710902 D1	27-11-2003
			DK 927184 T3	01-03-2004
			WO 9811110 A1	19-03-1998
			EP 0927184 A1	07-07-1999
			HR 970484 A1	31-10-1998
			HU 9904107 A2	28-05-2000
			ID 18260 A	19-03-1998
			JP 2001500138 T	09-01-2001
			KR 2000035987 A	26-06-2000
			NO 991132 A	09-03-1999
			NZ 334350 A	28-07-2000
			PL 332144 A1	30-08-1999
			RU 2198888 C2	20-02-2003
			SK 23099 A3	06-08-1999
			TR 9900503 T2	21-07-1999
			TW 480264 B	21-03-2002
			US 6222034 B1	24-04-2001
			ZA 9708081 A	09-03-1999
EP 0196132	A	01-10-1986	SG 119294 G	17-03-1995
			AU 579232 B2	17-11-1988
			AU 5529786 A	02-10-1986
			BG 60432 B2	31-03-1995
			CA 1256867 A1	04-07-1989
			CN 86101906 A ,B	01-10-1986
			CY 1801 A	17-02-1995
			DK 143986 A	28-09-1986
			EP 0196132 A2	01-10-1986
			HK 108794 A	14-10-1994
			IE 58388 B1	08-09-1993
			JP 1908510 C	24-02-1995
			JP 6013511 B	23-02-1994
			JP 61221186 A	01-10-1986
			LU 88576 A9	21-03-1995
			SU 1468419 A3	23-03-1989
			US 4804663 A	14-02-1989
			AT 79379 T	15-08-1992
			CS 9103822 A3	13-05-1992
			DE 3686341 D1	17-09-1992
			DE 3686341 T2	14-01-1993
			ES 8705881 A1	01-08-1987
			FI 861328 A ,B,	28-09-1986
			FI 893001 A	19-06-1989
			GR 860800 A1	21-07-1986
			HU 42461 A2	28-07-1987
			IL 78250 A	12-05-1991
			KR 9100165 B1	21-01-1991
			KR 9100437 B1	25-01-1991
			LT 2071 R3	15-06-1993
			LV 5043 A3	10-06-1993
			LV 5778 A4	20-12-1996
			NO 861230 A ,B,	29-09-1986
			NZ 215462 A	29-09-1988
			PH 24016 A	09-02-1990
			PT 82254 A ,B	01-04-1986
			SK 280125 B6	06-08-1999
			ZA 8602279 A	25-11-1987